

Aus der Dermatologischen Klinik der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Dr. h.c. O. Braun-Falco

VASCULITIS ALLERGICA

Eine retrospektive Studie an der
Dermatologischen Klinik der
Ludwig-Maximilians-Universität München
(1978 - 1984)

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

KLAUS BACHMANN
aus
Heidelberg

1987





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554818_0113

Aus der Dermatologischen Klinik der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Dr. h.c. O. Braun-Falco

VASCULITIS ALLERGICA

Eine retrospektive Studie an der
Dermatologischen Klinik der
Ludwig-Maximilians-Universität München
(1978 - 1984)

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

KLAUS BACHMANN
aus
Heidelberg

1987

I. Einleitung

Die Vasculitis allergica gehört zu dem überaus vielfältigen Formenkreis der Erkrankungen des Gefäßsystems, deren pathologisches Substrat einen primär entzündlichen, destruktiven Gefäßwandprozeß darstellt.

Der Kliniker bezeichnet Vaskulitis als eine nicht thrombozytopenische Purpura, die Schädigungen der Haut und/oder innerer Organe verursacht, wobei Hämorrhagien und Thrombosen mit Entzündungszeichen verbunden sind. (WINKELMANN & DITTO 1964, COPEMAN 1975, CONN et al. 1976, SAMS et al. 1976).

Diese klinischen Erscheinungsmerkmale finden sich bei einer großen Anzahl von Krankheitsbildern, so daß ein einheitliches pathogenetisches Prinzip für die Vaskuliserkrankungen bisher nicht erstellt werden konnte.

Die vorliegende Arbeit soll anhand retrospektiver Fallstudien bei Patienten mit Vasculitis allergica Gemeinsamkeiten innerhalb des Patientenguts hinsichtlich Pathogenese und Verlauf erfassen und somit einen Beitrag zur Erhellung dieses vielschichtigen Krankheitsbildes leisten.

I.1. Historischer Überblick

Erstmalig beschrieben wurden die Symptome der Vaskulitis als Purpura rheumatica 1836 von SCHÖNLEIN. KUSSMAUL & MAIER prägten 1866 den Begriff Periarteriitis nodosa für eine nekrotisierende Vaskulitis. Systemische Vaskulitis nannte HENNOCH 1874 eine Purpura mit gastrointestinaler Hämorrhagie. Dasselbe Krankheitsbild bei Kinder benannte GLANZMANN 1916 anaphylaktoide Purpura. Als "maladie tri-symptomatique" (Makula, Papula und Petechien) beschrieb GOUGEROT (1932) eine benigne kutane Vaskulitis. Schwerere Erscheinungsformen benannte er später Tetra- bzw. Pentasymptom-Komplex. WEGENER beschrieb 1936 eine später nach ihm benannte granulomatöse Angiitis, die vor allem den Respirationstrakt, die Nieren und die Haut befällt. Eine benigne Form der Periarteriitis nodosa, die Periarteriitis nodosa cutanea benigna wurde 1946 von G. MIESCHER beschrieben. RIUTER (1948) veröffentlichte eine Arbeit über Arteriolitis allergica. Allergische Granulomatose nannten CHURG & STRAUSS (1951) eine Gefäßerkrankung, die neben der Haut Lunge und den Gastrointestinaltrakt befällt sowie im Blutbild Eosinophilie zeigt. Bei einem Teil der bis zu dieser Zeit beschriebenen Vaskulitiden erkannte ZEEK (1952) Kerntrümmer bzw. Kernstaub im histologischen Präparat als gemeinsames Substrat und versuchte aufgrund dieser Erkenntnisse eine Klassifizierung der Vaskulitiden zu erstellen. Für die systemische leukozytoklastische Vaskulitis führte sie den Begriff hypersensitive Vaskulitis ein. Vaskulitiden bakteriell-allergischer Ursache nannte P. MIESCHER (1957) allergische "Mikrobide". WINKELMANN & DITTO (1964) befaßten sich ebenfalls mit einer systematischen Eingruppierung der Vaskulitiden. 1973 waren es Mc DUFFIE et al., die das Krankheitsbild der urtikariellen Vaskulitis erkannten. Nekrotisierende Vaskulitis wurde auch in

Verbindung mit Pustulosis acuta generalisata von BRAUN-FALCO et al. (1978) festgestellt. Eine systematische Übersicht und Beschreibung der verschiedenen Vaskulitiden stammt in neuerer Zeit von COPEMAN (1975), SAMS (1976) und WOLFF & WINKELMANN (1980).

Aus der Fülle der in der Literatur beschriebenen Vaskulitiden lassen sich drei große Gruppen herausgliedern.

- I. Septische Vaskulitiden.
- II. Lymphozytische Vaskulitiden.
- III. Nekrotisierende Vaskulitiden.

Nach SAMS (1979) wird die Gruppe der nekrotisierenden Vaskulitiden folgendermaßen aufgegliedert.

- I. Leukozytoklastische Vaskulitis
 - 1. Vasculitis allergica
 - 2. Hypokomplementämische (urtikarielle) Vaskulitis
 - 3. Essentielle (gemischte) Kryoglobulinämie
- II. Rheumatische Vaskulitis bei
 - 1. systemischen Lupus erythematodes
 - 2. rheumatoider Arthritis
 - 3. Dermatomyositis
 - 4. progressive systemische Sklerodermie
- III. Granulomatöse Vaskulitis
 - 1. Allergische granulomatöse Angiitis(CHURG & STRAUSS)
 - 2. Wegner'sche Granulomatose
 - 3. Lymphomatoide Granulomatose
 - 4. Granuloma anulare, Necrobiosis lipoidica diabeti-
corum und rheumatoide Knoten
- IV. Polyarteriitis nodosa
 - 1. Klassischer Typ
 - 2. Kutaner Typ (Periarteritis nodosa cutanea benigna)
- V. Riesenzell-Arteriitis
 - 1. Arteriitis temporalis
 - 2. Polymyalgia rheumatica
 - 3. Morbus Takayasu

Tab.1 Nekrotisierende Vaskulitiden (nach SAMS 1979)

Von den in Tab.1 aufgeführten nekrotisierenden Vaskulitiden sind die unter I aufgelisteten leukozytoklastischen Vaskulitiden im dermatologischen Krankengut bei weitem am häufigsten und sollen daher in der folgenden Studie berücksichtigt werden.



I.2. Vasculitis allergica (Begriffsbestimmung)

Synonyme für Vasculitis allergica sind neben leukozytoklastischer Vasculitis, (Arteriolitis) hyperergica cutis, Immunkomplexvaskulitis oder anaphylaktoide Purpura. Diese Begriffe bezeichnen Krankheitsbilder, die durch perivaskuläre und intramurale Entzündungen und Gewebszerstörungen, häufig infolge von Immunkomplexen zu einer Zirkulations- und Permeabilitätsstörung führen. Betroffen sind hierbei vor allem die postkapillären Venolen mit Durchmesser zwischen 8 μ m und 30 μ m (Abb.1).

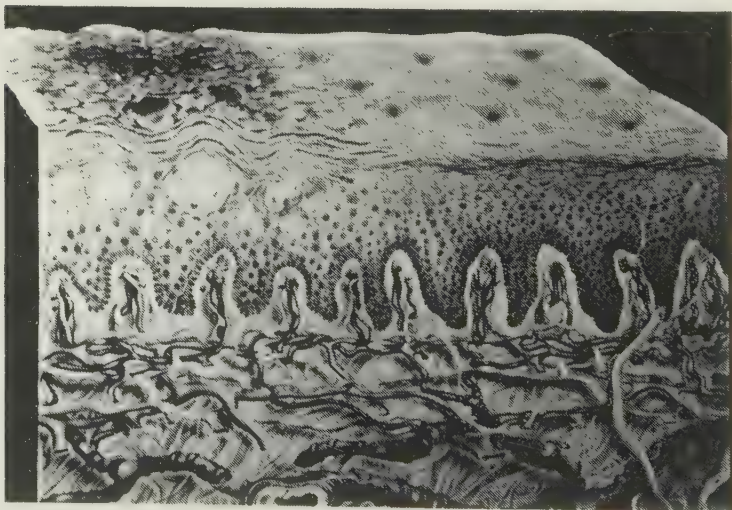


Abb.1: Schematische Darstellung einer durch Vasculitis allergica verursachten Hautläsion.

Der gewebserstörende Prozeß beruht wahrscheinlich auf einer humoralen Immunreaktion vom Arthus-Typ (Typ III-Reaktion) (Abb.2). Bei der Reaktion vom Arthus-Typ

lagern sich Antigen-Antikörper-Komplexe unter Aktivierung der Komplementkaskade an den Gefäßwänden ab und locken Leukozyten an. Lysosomale Enzyme der angelockten und zerfallenden Leukozyten erweitern und schädigen die Gefäßwand. Die Folge hiervon sind nekrotisierende Entzündungen, Austritt von Erythrozyten, Leukozytoklasie und eine Störung der Mikrozirkulation (Abb.3). Von diesem Prozeß können die verschiedensten Organe befallen sein (Tab.2).

Tab.2: Organbeteiligung bei Vasculitis allergica

Gelenke (Synoviale Gefäße)
Niere (Glomeruli)
Gastrointestinaltrakt
Lunge
ZNS

Komplement Aktivierung (Schema)

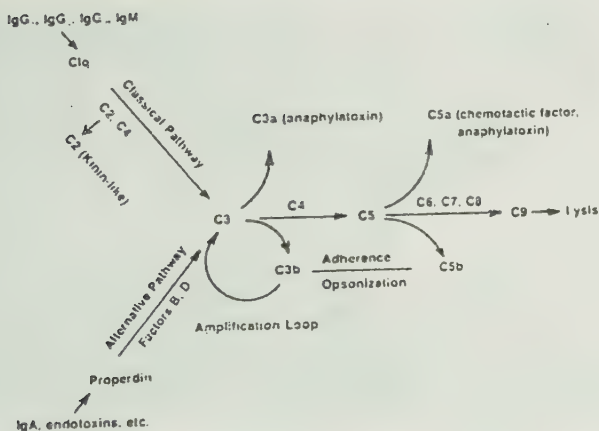
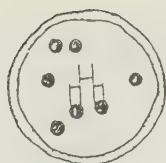
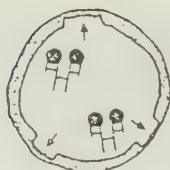


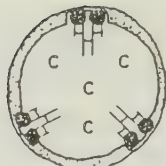
Abb.2: Komplement Aktivierung nach DAHL M.V. 1978



1. Zirkulierende Immunkomplexe bei Antigenexposition.



2. Bindung der Gefäßpermeabilität durch vasoaktive Amine und IGE vermittelte Reaktionen.



3. Anlagerung der Immunkomplexe an die Basalmembran der Gefäße und Aktivierung der Komplexkomponenten.



4. Freisetzung von vasoaktiven Faktoren (C3a, C5a, C6a) und Anlockung von Granulozyten.



5. Freisetzung von lysosomalen Enzymen (Kollagenase, Elastase) durch Granulozyten.



6. Schädigung der Gefäßwand. Blutung, Thrombose, Verschluss.

Abb.3: Schematische Darstellung des Pathomechanismus der Vasculitis allergica nach FAUCI 1978

An der Haut werden diese Defekte zunächst als rote, nicht wegdrückbare Maculae sichtbar. Später treten palpable Purpura, Urticae, hämorrhagische Blasen, Ulzerationen oder Nekrosen auf (Abb.4, 5, 6, 7).

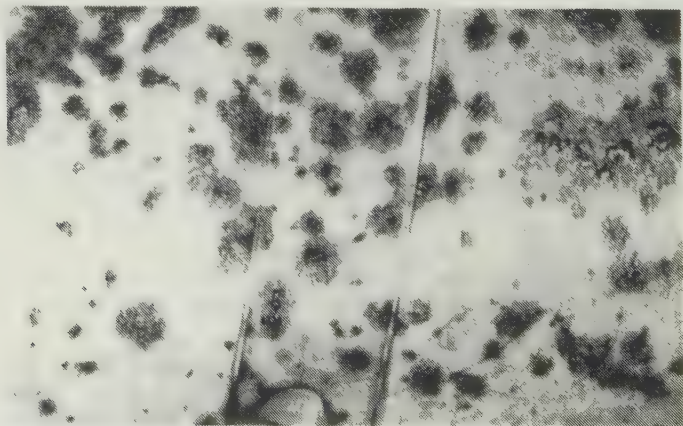


Abb.4.: Auf Glasspateldruck nicht ausdrückbare makulöse Hautveränderungen



Abb.5: Massiver Befall vom hämorrhagisch-nekrotischen Typ

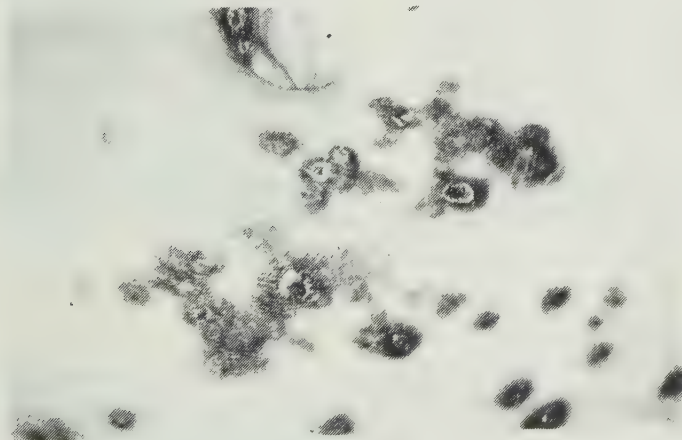


Abb.6: Hautveränderungen vom papulonekrotischen Typ

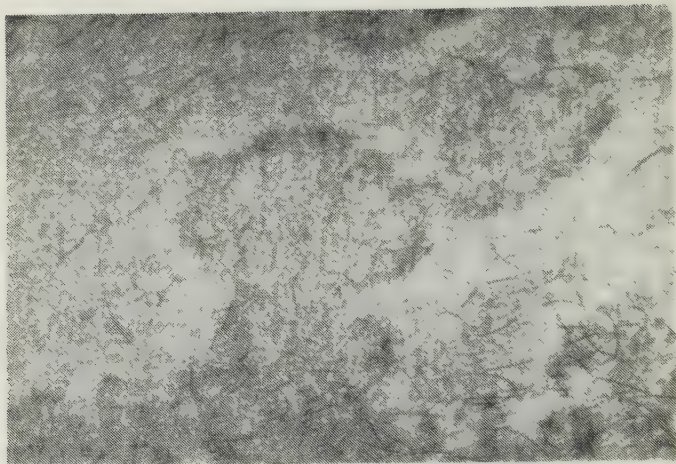


Abb.7: Hautveränderungen vom urtikariellen Typ (Urtikaria-vaskulitis)

Anhand dieser Effloreszenzen lassen sich folgende Haupttypen abgrenzen (BRAUN-FALCO, PLEWIG, WOLFF 1984) (Tab.3).

Tab.3

1. Häorrhagischer Typ
2. Häorrhagisch-nekrotischer Typ
3. Papulo-nekrotischer Typ
4. Polymorph-nodulärer Typ
5. Urtikarieller Typ

Diagnostisch wegweisend sind für die Erkrankung neben dem klinischen Bild die histologische Untersuchung und die direkte Immunfluoreszenzuntersuchung.

Histologisch finden sich bei der leukozytoklastischen Vaskulitis nekrotische Gefäßwände mit Fibrineinlagerungen. Im Gewebe liegen Kerntrümmer und Kernstaub der zerfallenen Neutrophilen (Leukozytoklasie). Im Bereich um die Gefäße finden sich ausgetretene Erythrozyten (Erythrozytenextravasate), die das histologische Substrat der Purpura bilden (Abb.8, 9).

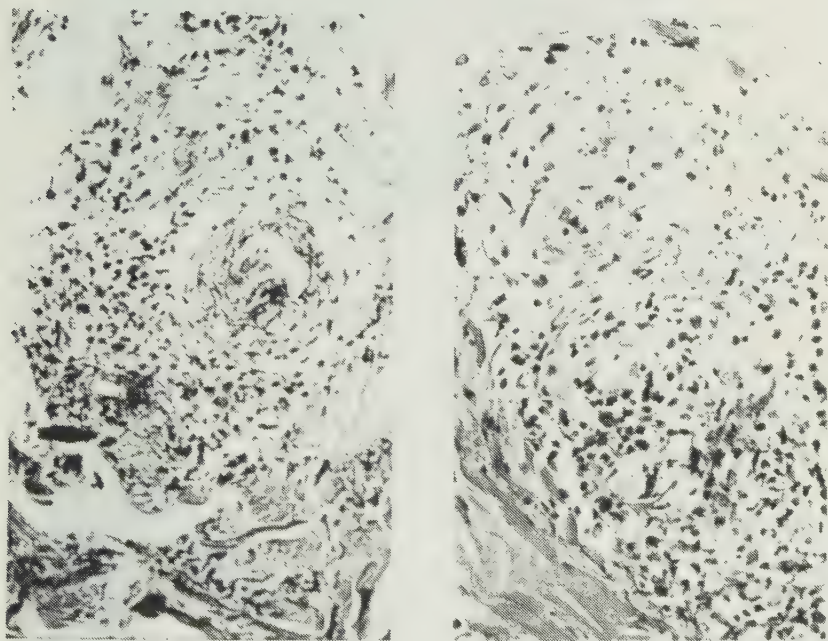


Abb.8,9: Für Vasculitis allergica typische histologische Präparate mit Leukozytoklasie (Pfeil) und Erythrozytenextravasate

Mit Hilfe der direkten Immunfluoreszenz lassen sich Ablagerungen von Immunglobulinen (IgA, IgG, IgM), Komplement (C_3 , C_4 , C_{q1}) und Fibrin an den Wänden der befallenen Gefäße nachweisen (Abb.10, 11).

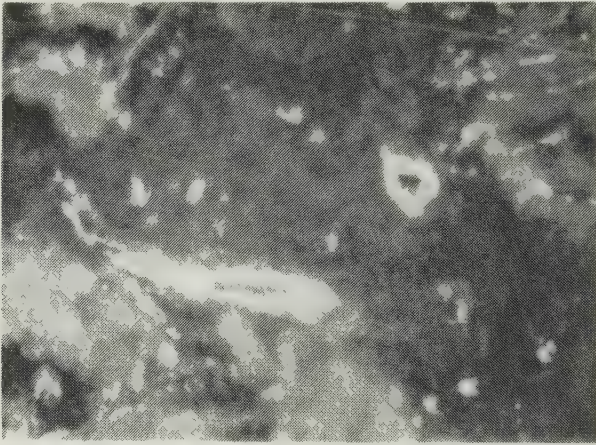


Abb.10: Positive DIF mit Ablagerungen an den Gefäßen



Abb.11: Positive DIF mit Ablagerungen den den Gefäßen und der Basalmembran

II Methodik

Da die ätiologischen Faktoren, die zum Ausbruch einer Vaskulitis führen sehr vielschichtig sind, soll versucht werden, anhand einer retrospektiven Studie alle in der Dermatologischen Universitäts-Klinik München in den Jahren von 1978 bis 1984 aufgetretenen Fälle von leukozytoklastischer Vaskulitis zu erfassen und eventuelle Gemeinsamkeiten innerhalb des Patientenguts herauszuarbeiten.

Ausgangspunkt war, neben dem klinischen Erscheinungsbild, der charakteristische histologische Befund mit Leukozytoklasie und Erythrozytenextravasate.

Unter dieser Voraussetzung konnten insgesamt 117 Fälle erfaßt werden, von denen 103 in der Dermatologischen Universitäts-Klinik München und 14 Fälle im Klinikum Großhadern der Universität München behandelt wurden. Berücksichtigt wurden nur Fälle, die stationär behandelt wurden. Als Hauptmerkmale wurden folgende Angaben bzw. diagnostischen Befunde berücksichtigt:

1. Anamnese einschließlich Medikamentenanamnese
2. Morphologie der Hauterscheinungen
3. Sitz der Hauterscheinungen
4. Laborbefunde
5. Histologie
6. Immunfluoreszenz
7. Therapie

Anzumerken sei, daß nicht von jedem Patient alle Untersuchungsbefunde vorlagen. Dies gilt vor allem für die Laborbefunde.

Die Auswertung der Daten erfolgte im Rechenzentrum der Universität Heidelberg auf einem IBM Computer, Datenmanagement und Datenanalyse wurden mit Hilfe von SAS (Statistical Analysis System) durchgeführt.

III Ergebnisse:

III.1 Patientenquot

Von den 117 untersuchten Patienten sind 75 weiblich und 42 männlich (Abb.12).

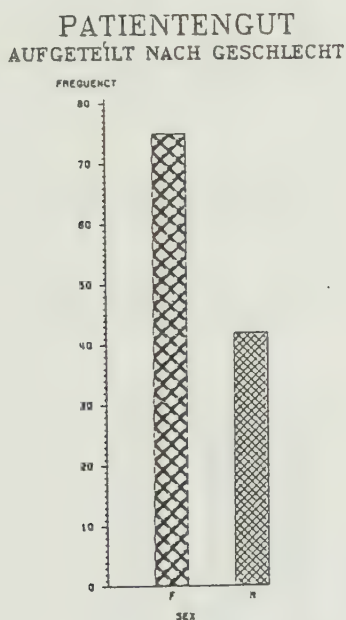


Abb.12:

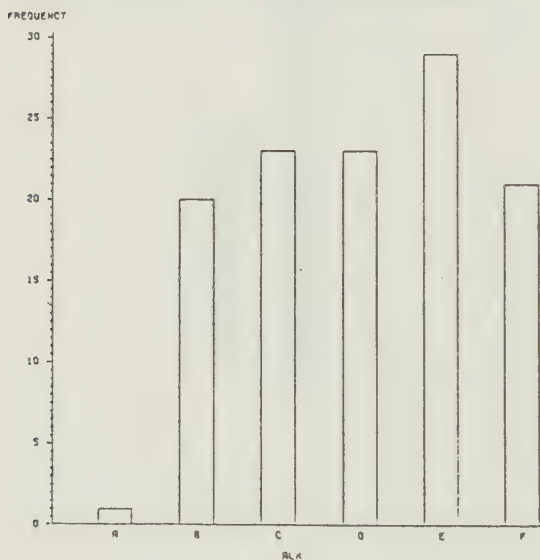
Das Durchschnittsalter der Patienten liegt bei 53 Jahren, wobei die Durchschnittswerte beim Alter von Frauen und Männer in der selben Größenordnung liegen.

Die Altersskala reicht von 7 bis 82 Jahren. In Altersgruppen zusammengefaßt verteilen sich die Patienten zahlenmäßig wie folgt: (Tab.3, Abb.13, 14, 15).

Tab.3:

	Altersgruppe	Anzahl der Patienten	%
A	bis 15 J.	2	1,7
B	16 - 30 J.	19	16,2
C	31 - 45 J.	23	19,7
D	46 - 60 J.	24	20,5
E	61 - 70 J.	28	23,9
F	über 70 J.	21	17,9

PATIENTENGUT AUFGETEILT NACH ALTERSGRUPPEN



A=bis 15 J. B=16-30 J. C=31-45 J.
D=46-60 J. E=61-70 J. F=über 70 J.

Abb.13:

PATIENTENGUT AUFGETEILT NACH ALTERSGRUPPEN WEIBLICH

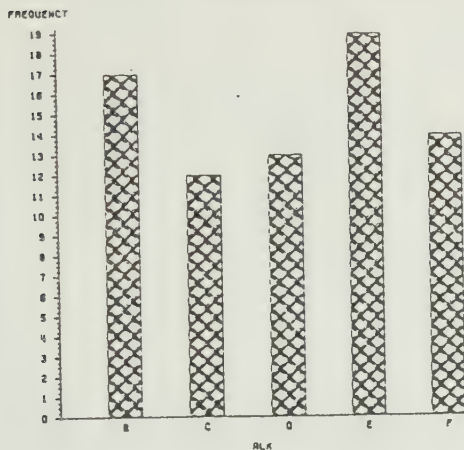


Abb.14:

PATIENTENGUT AUFGETEILT NACH ALTERSGRUPPEN MAENNLIICH

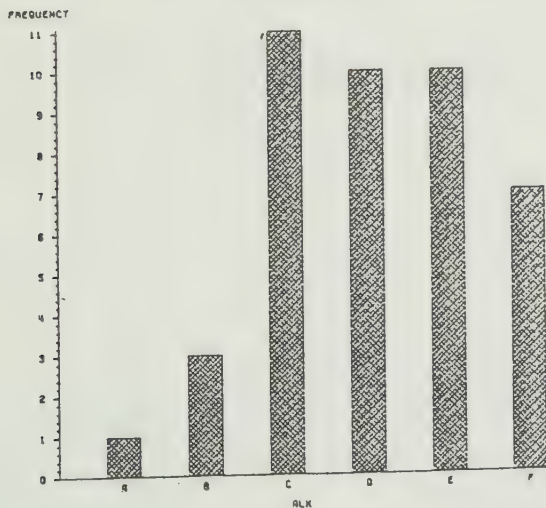


Abb.15:

A=0-15 A B=16-30 A C=31-45 A
D=46-60 A E=61-70 A F=UNTER 70 A

III.2. Untersuchungsbefunde

III.2.1 Anamnese

Berücksichtigt in der Anamnesenerhebung wurden vor allem folgende Angaben:

- Krankheiten zum Zeitpunkt der ersten Hautveränderungen oder davor
- chronische Erkrankungen
- Medikamenteneinnahme zum Zeitpunkt der Erkrankung oder kurz davor
- Symptome (lokale/allgemeine)

Bei 112 Patienten konnten in der Anamnesenerhebung Erkrankungen festgestellt werden, die zum Zeitpunkt des Auftretens der Vasculitis allergica bestanden oder kurze Zeit vorher abgeklungen waren. Diese Erkrankungen wurden den folgenden Gruppen zugeordnet: (Tab.4, Abb.16)

Tab.4:

Medikamenteneinnahme	90
Erhöhte Temperatur	60
Infektionen des Respirationstraktes	48
Gelenkbeschwerden (akut u. chronisch)	29
Cardiale Erkrankungen	25
Gastrointestinale Erkrankungen	23
Neoplasien	21
Varikosis	20
Renale Erkrankungen	17
Diabetes mellitus	17
Allergien	15
Hepatische Erkrankungen	14
Erkrankungen des ZNS	11
Kollagenosen	3

ANAMNESENERHEBUNG

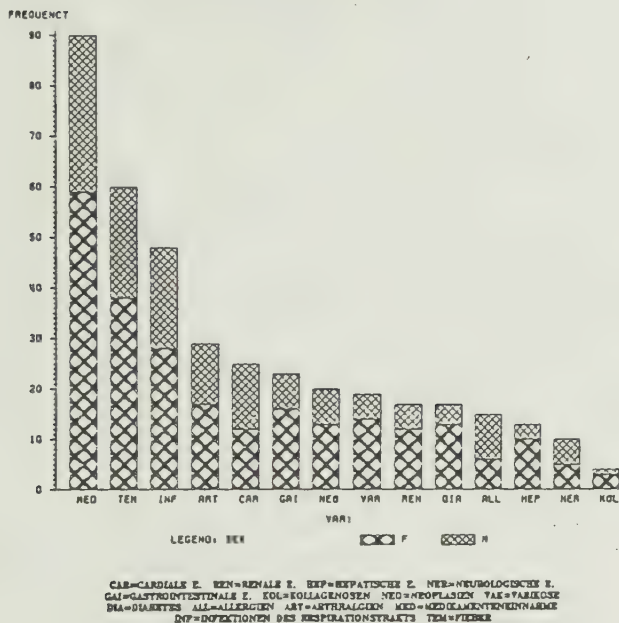


Abb.16:

Bei der Aufnahme hatten 51% der Patienten mehr oder weniger erhöhte Temperatur und klagten über Störungen des Allgemeinbefindens wie Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit und Müdigkeit.

Als häufigste Begleiterkrankung konnte eine akute Infektion des Nasenrachenraumes bzw. des Respirationstraktes bei 41% der Patienten festgestellt werden.

Arthralgien finden sich bei 25% der Untersuchten, wobei in 15 Fällen zu Beginn oder bereits einige Tage vor dem Erscheinen der Hautsymptome flüchtige, mit Schwellung und Rötung einhergehende akute Schmerzen auftraten, die besonders an den Gelenken der unteren Extremitäten lokalisiert waren. Länger bestehende Arthralgien wurden von 14 Patienten angegeben.

In der Häufigkeit der genannten Erkrankungen folgen die kardialen Erkrankungen. Hierunter fallen hauptsächlich behandlungsbedürftige Herzinsuffizienz und koronare Gefäßkrankheiten. Ein Patient litt an einer Löffler'schen Endokardfibrose. Das Alter der von den kardialen Erkrankungen betroffenen Patienten liegt in allen Fällen über 60 Jahren.

Bei den Neoplasien konnte kein gehäuftes Auftreten eines bestimmten Tumortyps festgestellt werden. Unter anderem fanden sich Leukämie, Morbus Hodgkin, malignes Lymphom, Plasmozytom und Karzinome von Mamma, Blase, Sigma, Magen, Uterus und Epipharynx, ferner gutartige Tumore wie Myome und Adenome.

Die in Tab.4 aufgeführten gastrointestinalen und renalen Erkrankungen bestanden schon einige Zeit vor Auftreten der Vaskulitis, so daß diese Fälle nicht auf eine systemische Beteiligung der Vaskulitis zurückzuführen sind.

Ein Verdacht auf systemische Beteiligung lag bei 21 Patienten vor. Von diesen zeigten vier renale Beschwerden mit den entsprechenden Laborbefunden. Zwei Patienten mußten aufgrund massiver renaler Beschwerden einer internistischen Intensivbehandlung zugeführt werden. Die restlichen 15 Patienten litten an akuten Arthralgien.

Bei 10 Patienten traten im Verlauf der Behandlung gastro-intestinale Beschwerden auf. Jedoch konnte nur bei zwei Patienten Blut im Stuhl nachgewiesen werden; nach dreimaliger Kontrolle waren diese Befunde aber wieder negativ. Diabetes hatten 17 Patienten, 19 Varikose und 15 litten an Allergien (Asthma, Pollinosis und Typ IV-Sensibilisierungen gegen verschiedene Stoffe). Hepatische Erkrankungen gaben 13 der Untersuchten an, neurologische Erkrankungen, die jedoch nicht im Zusammenhang mit der Vasculitis allergica zu sehen sind, zeigten 10 Patienten. Von den drei an Kollagenosen erkrankten Patientinnen hatte eine Patientin eine systemische Sklerodermie, bei zwei Patientinnen war ein Lupus erythematodes bekannt. Von den 117 Patienten verstarben während der Behandlung zwei. Die Todesursache war bei beiden Patienten auf Neoplasien (Morbus Hodgkin und Leukämie) im fortgeschrittenen Stadium zurückzuführen und hatte ursächlich mit der Vasculitis allergica nichts gemein.

III.2.2. Medikamentenanamnese

Die Einnahme von Medikamenten unmittelbar vor Ausbruch der Vasculitis allergica wurde von 78% der Untersuchten bejaht. Aus dem überaus großen Spektrum der angegebenen Pharmaka nehmen die Analgetika, Antirheumatika und Gripemittel den größten Anteil ein. Es folgen Herz- Kreislaufmittel, Antibiotika, Sulfonamide, Psychopharmaka und orale Antidiabetika.

Etwa 1/3 der weiblichen Patienten zwischen 19 und 45 Jahren gab die Einnahme von Ovulationshemmern an. Genuß von Alkohol gaben 82% der Untersuchten an, die konsumierte Menge und Trinkgewohnheit war retrospektiv nicht mehr feststellbar.

Bei einer Patientin bestand Drogenabhängigkeit.

III.2.3. Morphologie der Hauterscheinungen

Die Effloreszenzen, die bei der Erstuntersuchung im Rahmen der stationären Behandlung beschrieben wurden, ließen sich folgenden Typen zuordnen: (Tab.5, Abb.17)

Tab.5:

	Hauteffloreszenzen	Anzahl der Patienten
MA	Rötliche Maculae	76
PE	Petechiale Blutungen	53
PA	Hämorrhagische Papeln	43
NE	Nekrosen	37
UL	Ulzera	22
UR	Urtikarielle Blasen	19

Bei der Mehrzahl der Patienten (92 = 79%) traten mindestens zwei oder mehrere der oben aufgeführten Effloreszenzen gleichzeitig auf oder gingen im Verlauf der Erkrankung ineinander über.

EFFLORESZENZEN

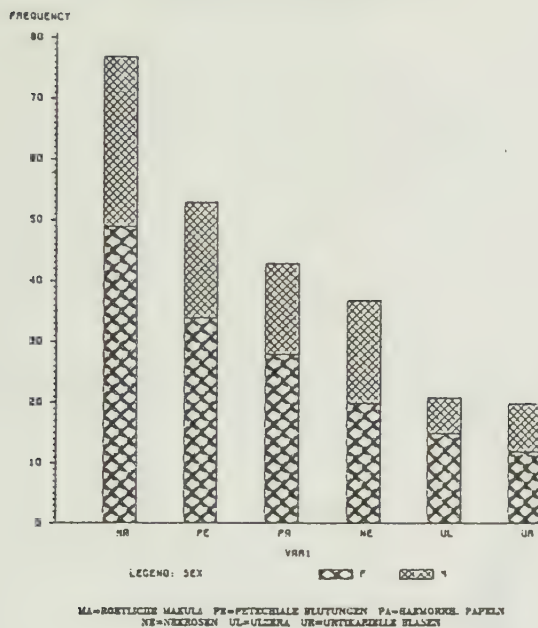


Abb.17:

Aufgrund der Hauteffloreszenzen können die Patienten den von BRAUN-FALCO et al. vorgeschlagenen fünf Haupttypen zugeordnet werden: (Tab.6, Abb.18).

Tab.6:

	Haupttypen der Vasculitis allergica	Anzahl der Patienten	%
HT	Hämorrhagischer Typ	52	44
HN	Hämorrh.-nekrotischer Typ	24	21
PN	Papulo-nekrotischer Typ	17	14
PT	Polymorph-nodulärer Typ	5	4
UT	Urtikariavaskulitis	19	16

HAUPTTYPEN DER VASCULITIS ALLERGICA NACH BRAUN-FALCO ET AL

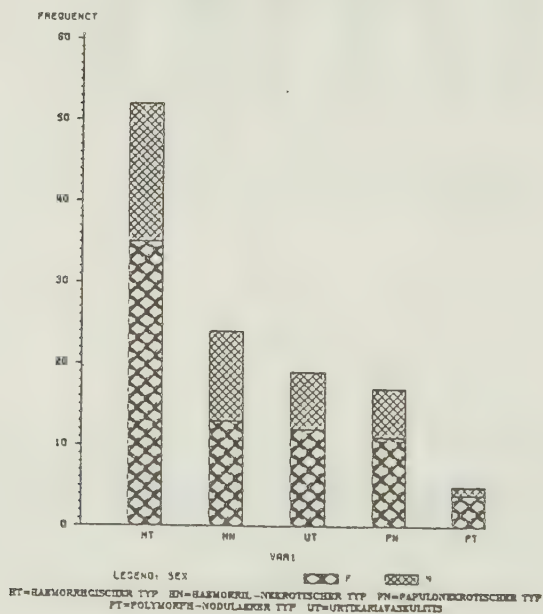


Abb.18:

III.2.4. Zeitlicher Verlauf

Aus der anamnestischen Erhebung und dem klinischen Verlauf läßt sich das Auftreten der Hautausschläge nach seinem zeitlichen Verlauf in akut, chronisch und rezidivierend untergliedern. Akut bedeutet nicht die Schwere der Erkrankung, sondern einen zeitlichen Verlauf, der unter zwei Monate liegt; chronisch einen längeren Krankheitsverlauf und rezidivierend das zwei oder mehrmalige Auftreten der Vasculitis allergica, wobei die jeweiligen Krankheitsperioden kürzer als zwei Monate sind (Tab.7, Abb.19).

Tab.7:

	Zeitlicher Verlauf	Anzahl der Patienten	%
AK	Akut	81	69
RZ	Rezidivierend	17	15
CH	Chronisch	19	16

ZEITLICHER VERLAUF

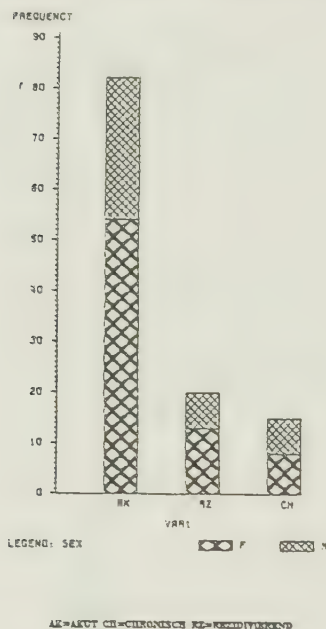


Abb.19:

III.2.5. Lokalisation der Hauterscheinungen

Die Hauptlokalisation der Effloreszenzen sind die unteren Extremitäten, besonders der Bereich der Unterschenkel. Bei 96 Patienten (82%) war diese Region allein oder mit-

befallen. Auf die einzelnen Körperregionen verteilen sich die Effloreszenzen wie in Tab.8 und in Abb.20 aufgeführt. Der behaarte Kopf und das Gesicht waren bei keinem Patienten befallen.

Tab.8:

	Befallene Körperregion	Anzahl der Patienten	%
UE	Untere Extremitäten	54	46
	Untere Extremitäten,		
IT	obere Extremitäten	25	21
	und Rumpf		
RU	Untere Extremitäten	17	15
	und Rumpf		
UO	Untere Extremitäten	11	9
	u. obere Extremitäten		
OE	Obere Extremitäten	10	9

LOKALISATION DER HAUTVERÄNDERUNGEN

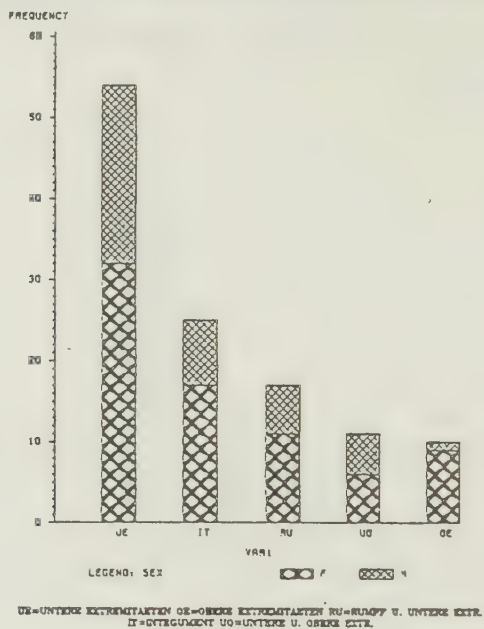


Abb. 20:

III.3. Laborbefunde

Bei allen untersuchten Patienten wurden unterschiedlich umfangreiche Laboruntersuchungen durchgeführt. Diese umfassen BSG, rotes, weißes, Differentialblutbild, Serummultianalyse (SMA 12), Elektrophorese und Urinstatus sowie zusätzliche laborchemische Untersuchungen wie Bestimmung der Immunproteine und serologischer Antikörpernachweis (Syphilis, Hepatitis, AST und andere). Die Ergebnisse der Laboruntersuchungen sind im einzelnen in Tab.8 a - d und Abbildungen 21 - 25 zusammengefaßt.

Nur 18 Patienten zeigten keine pathologischen Veränderungen bei den jeweilig gemessenen Laborparametern.

Über 70% der erfaßten Patienten, bei denen eine Bestimmung der BSG durchgeführt wurde, zeigten beschleunigte Werte, wobei hiervon bei ca. der Hälfte der Einstundenwert über 50 mm n.W. lag.

68 von 113 Patienten zeigten pathologische Veränderungen im Blutbild; leichte bzw. mäßige Anämie bestand in 17 Fällen, Leukozytose war in 44 Fällen nachweisbar, zwei Patienten hatten eine deutliche Leukopenie. Eine Linksverschiebung im Differentialblutbild bestand bei 17 Patienten, Eosinophilie mit >7% eosinophiler Granulozyten wiesen 11 der Untersuchten auf.

Die Bestimmung der Gerinnungsfaktoren wurde bei 80 Patienten durchgeführt, bei 21 konnten Störungen im Gerinnungssystem nachgewiesen werden.

Die Elektrolyte waren beim untersuchten Patientengut in der Regel normwertig. Abweichungen vom Normwert zeigten sich vor allem beim Kaliumspiegel.

Eine Leberenzymdiagnostik wurde bei 105 Patienten durchgeführt. Hiervon zeigten 48 pathologische Veränderungen. Dem Enzymmuster nach sind die Veränderungen bei 31 Patienten auf eine (alkohol)-toxische Fettleber zurückzuführen, bei drei lag der Verdacht auf neoplastische Prozesse in der Leber nahe. Ein Patient litt an einer akuten Virushepatitis.

Von den Nierenretentionswerten wurde in den meisten Fällen (112) Kreatinin gemessen. Der Kreatininspiegel war bei 22 leicht, bei zwei mäßig erhöht.

Der Urinstatus fiel bei 23 von 114 Untersuchten pathologisch aus. Ursache hierfür war zum einen eine bakterielle Infektion (19), zum anderen eine Hämaturie.

Eine Bestimmung der Immunglobuline (IgA, IgG, IgM) wurde bei 48 Patienten durchgeführt. Abweichungen von der Norm zeigten sich bis auf einen Fall (IgM erniedrigt) in einer Erhöhung der Immunglobuline. IgA war bei ca. der Hälfte der Untersuchten erhöht, IgG noch bei einem Drittel und IgM bei zwei Patienten.

Gesamtkomplement wurde bei 33 Patienten gemessen. Bei zwei war es erniedrigt, bei 12 erhöht.

C₃-bzw. C₄-Komplement wurde bei 51 der an Vasculitis allergica Erkrankten bestimmt. Erniedrigte C₃-Komplementwerte fanden sich bei vier Patienten, erniedrigte C₄-Werte bei acht Patienten. Komplementerhöhung von C₃ bei vier, von C₄ bei 12 Patienten.

Zirkulierende Immunkomplexe waren im Serum von 14 der 45 Untersuchten nachweisbar.

Kryoglobuline wurden nur bei 12 Patienten bestimmt, wobei sie bei 10 der Untersuchten nachgewiesen werden konnten.

C-reaktives Protein war in 48 von 77 Fällen nachweisbar.

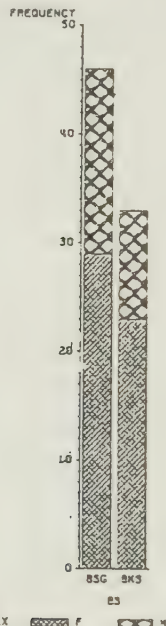
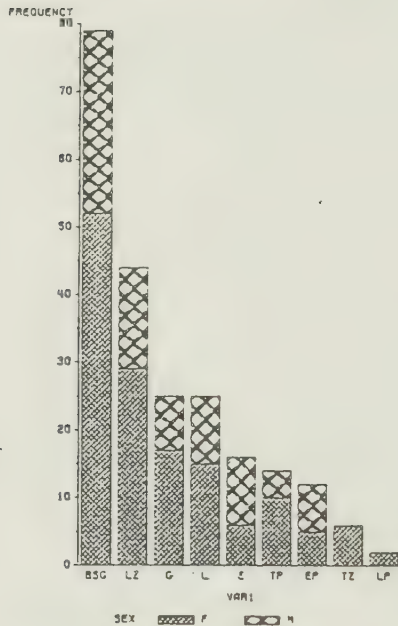
Die serologische Untersuchungen ergaben folgende Ergebnisse. Die erste Zahl bedeutet die Anzahl der untersuchten Patienten, die zweite, die in Prozent angegebenen positiven Nachweise. Hepatitis A (48/68%), Hepatitis B (48/27%), Anti-streptolysin-Titer (67/27%), antinukleäre Antikörper (38/21%), Rheumafaktor (77/19%), Syphilis (90/6%).

Tab.8 a:

Hämatologie

	Untersuchte	pathologisch	
		-	+
Erythrozyten	117	28	
Hämoglobin	113	17	
Leukozyten	116	2	44
Thrombozyten	112	11	6
Differentialblutbild.	111		
Linksverschiebung		17	
Eosinophilie		14	
BSG	106		
1 h-Wert 50		23	
1 h-Wert 20		57	
Gerinnungsfaktoren	80	21	

HAEMATOLOGIE BLUTSENKUNG MM N.W.



BSC=BLUTSENKUNG MM N.W. LZ/LP=LEUKOZYTEN G=GERUNGSSTATUS
L=LEUKOZYTSCHIEBUNG TZ/TP=THROMBOZYTEN EP=ERYTHROZYTEN E=EOSINOPHILE

BSG=1STUNDENWERT ÜBER 40MM
BSG=1STUNDENWERT ÜBER 20MM

Abb. 21:

Abb. 22:

Tab.8 b:

Serumchemie

Elektrolyte	114	13
Leberwerte	114	48
Kreatinin	112	25

SERUMCHEMIE

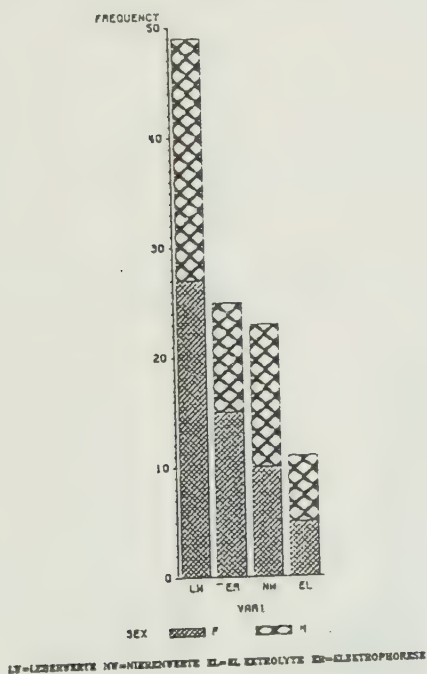


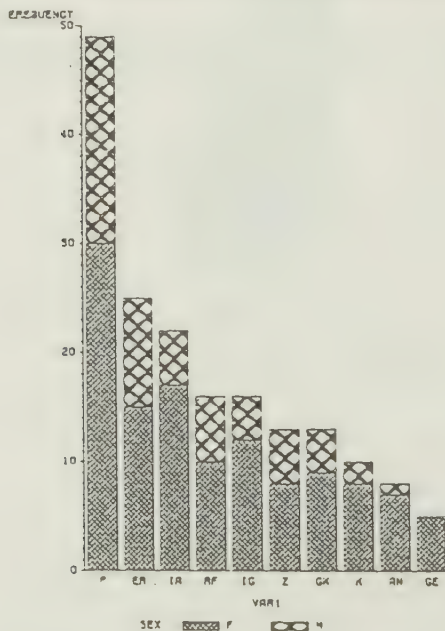
Abb.23:

Tab.8 c:

Immunolog.Unters.

Elektrophorese	93	27	
Gesamteiweiß	105	4	
IgA	48		23
IgG	48		16
IgM	48	1	2
C3-K	51	4	4
C4-K	51	8	12
Gesamt-Komplement	33	5	12
Zirkulierende Immunkompl.	45	14	
C-reaktives Protein	77	48	
Kryoglobuline	12	10	
Rheumafaktor	77	15	
Antistreptolysin-Titer	67	18	
Antinukleäre Faktoren	38	8	

IMMUNOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN



P=C-REAKTIVES PROTEIN EA=ELEKTROPHORESE IA=IGA RF=RHEUMAFAKTOR IG=IGG
 Z=ZIRKUL. IMMUNKOMPLEXE CE/GE=GESAMTKOMPLEMENT K=KRYOGLOBULINE AN=ANTINUKL. ANTISTREPTOL.

Tab.8 d:

Serolog.Untersuchungen

Hepatitis A	48	31
Hepatitis B	48	13
Lues	90	5

SEROLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

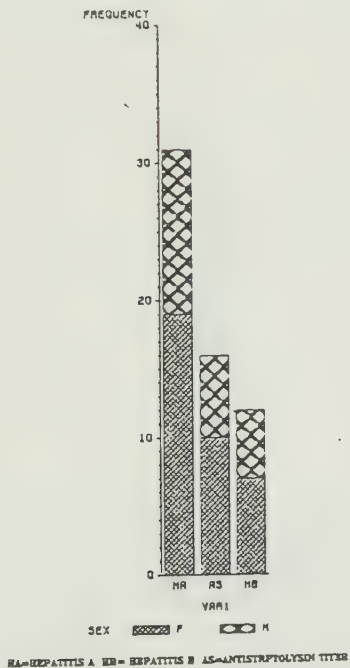


Abb.25:

III.4. Histologische Befunde

Die klinische Diagnose deckte sich mit dem histologischen Befund in 104 Fällen. Bei 13 Fällen wurde eine der in Tab.9 aufgeführten klinischen Verdachtsdiagnosen angegeben, der histologische Befund entsprach aber einer leukozytoklastischen Vaskulitis.

Tab.9

Ulcer a crurum

Pyoderma gangraenosum

Prurigo lymphogranulomatotica

Lichen ruber

Lichenoide Purpura Typ Gougerot-Blum

Prurigo simplex

III.5. Direkte Immunfluoreszenz-Untersuchungen

Die direkte Immunfluoreszenzuntersuchung fiel bei insgesamt 68 der 117 untersuchten Patienten positiv aus. Bei 64 zeigte sich Ablagerungen nur an den Gefäßen (Abb.10), bei 11 an den Gefäßen und im feingranulären Verteilungsmuster entlang der Basalmembran (Abb.11). An der Basalmembran allein wurden feingranuläre Niederschläge in vier Fällen gesehen. Bestimmt wurden IgA, IgG, IgM, C₃, C₄, C_{q1} und Fibrin. Von den Immunglobulinen wurden am häufigsten IgM nachgewiesen (40%). C₃-Komplement konnte in 82% der positiven

Fälle nachgewiesen werden; C_4 -Komplement in 11 Fällen und C_{q1} in 13 Fällen, wobei die beiden letztgenannten Komplementkomponenten nur gemeinsam mit C_3 auftraten. Fibrinablagerungen an den Gefäßen finden sich bei 44 der Untersuchten, in sechs Fällen konnte nur Fibrin gefunden werden (Tab.10, Abb. 26).

DIREKTE IMMUNFLUORESZENZ

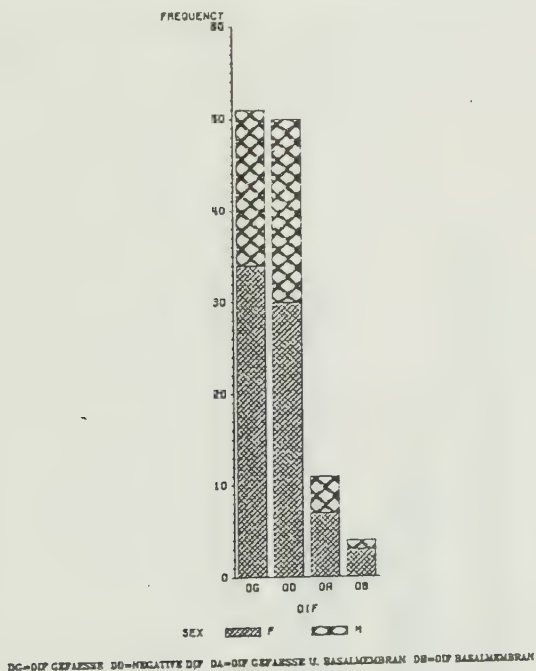


Abb. 26:

III.6. Therapie

Zur Behandlung der an Vasculitis allergica erkrankten Patienten wurde je nach Ausprägung der Erkrankung eines der folgenden Therapieschemata angewandt: (Abb.27).

- Systemisch Steroide in mittelhoher Dosierung (40 - 80 mmg/die) und lokal Steroide (bei 48 Patienten).
- Steroide nur lokal (34 Patienten).
- Azathioprin und Steroide systemisch (7 Patienten).
- Cholchizin (6 Patienten).
- DADPS (1 Patient).

Bei 20 Patienten wurde, teils wegen zu kurzen stationären Aufenthalts oder der Geringfügigkeit der Hautveränderungen keine spezielle Therapie eingeleitet.

THERAPIE

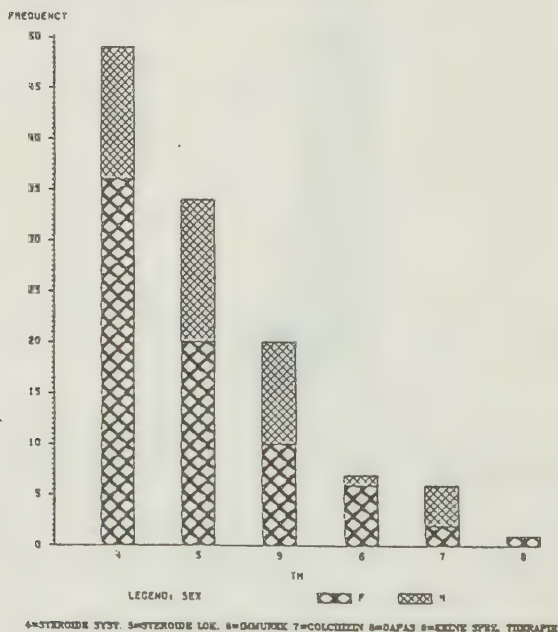


Abb. 27:

Ein Therapieerfolg unter einer der oben aufgeführten Behandlungen war bei 55 Patienten während des stationären Aufenthaltes zu verzeichnen, d.h. die Hautveränderungen heilten vollständig ab. 47 zeigten nach Beendigung des stationären Aufenthaltes eine deutliche Besserung. Keine oder nur geringe Besserung trat bei 15 Patienten auf. Die Ursache hierfür kann darin gesehen werden, daß ein Teil der Patienten die Klinik vorzeitig verließ, ein anderer Teil verlegt wurde bzw. verstarb (Abb.28). Die Behandlungsdauer variierte zwischen zwei Tagen und vier Monaten, der durchschnittliche Behandlungszeitraum betrug 21 Tage.

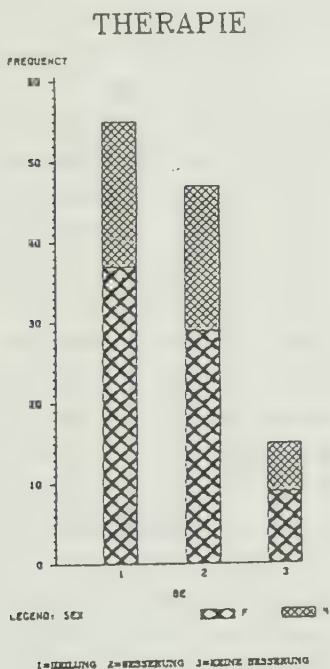


Abb.28:

IV Diskussion:

IV.1. Pathogenese

Die Vasculitis allergica ist eine entzündliche Gefäßerkrankung, die den postkapillären venösen Plexus der Haut befällt und zu den transitorischen Immunkomplex-Dermatosen gerechnet wird. Da auch beim Gesunden Immunkomplexe nachgewiesen werden können, liegt dem Pathomechanismus der Vasculitis allergica ein gestörter Abbau (Clearance) der Immunkomplexe zugrunde. Diese verbleiben längere Zeit in der Zirkulation und können sich an den Gefäßwänden ablagern. Hier entfalten die Immunkomplexe ein pathogenes und durch Komplement aktivierende Eigenschaften ein chemotaktisches Potential.

Kritisch für die Pathogenität sind Molekulargewicht und Zusammensetzung der Immunkomplexe. Kleine Immunkomplexe ohne Aggregatbildung und Komplementaktivierung bleiben apathogen. Sie entstehen zu Beginn einer Erkrankung, wenn ein Antigenüberschuß vorliegt. Sie werden in der Regel rasch abgebaut. Bei intakter Abwehrlage des Organismus liegt bald ein Antikörperüberschuß vor (freie Antikörper), es entstehen große präzipitierende Immunkomplexe, die ebenfalls rasch durch das RES vor allem in der Milz eliminiert werden. Dazwischen liegt eine Durchgangszone der Immunkomplexformation bei der die Konzentration von Antigen und Antikörper etwa gleich ist (DIXON 1972). Daher entstehen intermediäre Immunkomplexe, vor allem mit einem Molekulargewicht von 19 Svedberg-Einheiten die löslich sind, ausreichend lange in der Zirkulation verbleiben und Komplement binden können. (COCHRANE & HAWKINS 1968).

Es wird angenommen, daß am Pathomechanismus der Vasculitis allergica eine Komplementaktivierung bei der Immunkomplexbildung eine entscheidende Rolle spielt.

Beteiligt sind vor allem die Komplementproteine des klassischen Komplementaktivierungsweges (C_{q1} , C_4 , C_2 , C_3 - C_9). Dadurch kommt es zur Freisetzung von histaminähnlichen vasoaktiven Substanzen, insbesondere von C_{3a} und C_{5a} . Diese sog. Anaphylatoxine wirken einerseits auf die Gefäße andererseits auf Entzündungszellen, insbesondere auf Mastzellen, Makrophagen und Monozyten. Durch die Mastzelldegeneration kommt es zu einer Histaminfreisetzung.'

Nach BARNETT et al. 1979 und YANCEY 1984 besteht zusätzlich eine Abhängigkeit der Größe der Immunkomplexe von der Anzahl der Valenzen der Antigene und Antikörper. Monovalente Antigene bilden kleine lösliche Immunkomplexe, multivalente Antigene große präzipitierende Immunkomplexe. Oligovalente Antigene (2-4 Valenzen) bilden bei Antigen-Antikörperäquivalenz die krankheitsauslösenden großen, löslichen Immunkomplexe. Diese Immunkomplexe verbleiben längere Zeit in der Zirkulation und lagern sich an den Gefäßwänden ab. Besonders befallen sind hiervon die postkapillären Venolen (COPEMAN 1975). Die Ablagerung wird durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst. Neben der Größe spielt eine Verlangsamung der Strömungsgeschwindigkeit eine pathogenetische Rolle. Solche Verlangsamungen entstehen durch Turbulenzen an Verzweigungsstellen der Gefäße und durch einen erhöhten hydrostatischen Druck, wie er besonders an den unteren Extremitäten gefunden wird. Eine Erniedrigung der Temperatur erhöht die Viskosität des Blutes und führt somit ebenfalls zu einer Verlangsamung des Blutstromes.

GERMUTH, KELEMEN u. POLLAK (1967) stellten fest, daß die Konzentration der Immunkomplexe für den Ort der Ablagerung ein wichtiger Faktor ist. Bei hoher Konzentration sind Arterien mitbefallen, bei niedriger Konzentration nur venöse Gefäße.

Eine Schlüsselrolle bei der Entstehung von Vasculitis allergica spielt Histamin, das lokal die Gefäßpermeabilität erhöht und somit das Eindringen der Immunkomplexe in das Gefäßendothel ermöglicht (BRAVERMAN u. YEN 1975, WOLFF et al 1978 und UEKI u. MEURER 1983; MEURER 1986).

BRAVERMAN u. YEN konnten Immunkomplexe durch eine Histamin-Injektion (0,1 ml 1:10.000 IE) in gesunder Haut von an Vasculitis allergica erkrankten Patienten in der Injektionsstelle nach drei Stunden nachweisen.

Thrombozytenamine, die durch Reaktion des Plättchen aktivierenden Faktors (PAF) mit Thrombozyten oder durch direkte Einwirkung von Immunkomplexen auf Fc oder C-Rezeptoren der Thrombozyten freigesetzt werden, führen ebenfalls zu einer Penetration der Immunkomplexe in die Gefäßwände und zu Entzündungsreaktionen (HENSON u. PINCKARD 1977).

Die sich so abgelagerten Immunkomplexe führen, wie schon unter I /3 beschrieben durch eine Aktivierung der Komplementkaskade, entweder über den klassischen Aktivierungsweg oder die Nebenschlußaktivierung zu den für die Vasculitis allergica typischen Hautveränderungen.

Dieser Pathomechanismus ist nicht nur auf die Gefäße der Haut beschränkt, sondern kann auch die Gefäße innerer Organe wie Nieren, Gastrointestinaltrakt, Lungen und Gehirn erfassen.

Überraschend ist jedoch, daß eine systemische Mitbeteiligung nur zu einem sehr geringen Prozentsatz (bei dem in dieser Arbeit untersuchten Krankengut 4%) nachgewiesen werden kann. Dies trifft nicht nur für die akut verlaufende Form der Vasculitis allergica zu, sondern auch auf die chronische und rezidivierende Form.

IV.2. Ätiologie

Von den stationär behandelten Patienten der Universitäts-Hautklinik München stellt die Vasculitis allergica in dem erfaßten Zeitraum mit ca. 0,1% eine der eher seltenen Erkrankungen dar.

Die Mehrzahl der an Vasculitis allergica erkrankten Patienten ist dem mittleren bis späteren Lebensalter zuzurechnen. Das Durchschnittsalter liegt für Frauen und Männer bei 52 Jahren. In der Altersgruppe der 16-30-jährigen sind die Frauen wesentlich häufiger repräsentiert als die Männer. Die Ursache hierfür ist nicht bekannt, diskutiert werden muß die Einnahme von Ovulationshemmern. In der Gruppe der 30-45-jährigen überwiegen die Patienten männlichen Geschlechts.

Frauen erkranken häufiger an Vasculitis allergica als Männer. Das Verhältnis ist bei unserem Patientengut 1:1,7. In Studien anderer Autoren liegt das Geschlechtsverhältnis in derselben Größenordnung (EKENSTAM, CALLEN 1984).

Von den fünf Typen der Vasculitis allergica sind der hämorrhagische Typ, der papulo-nekrotische Typ und der polymorph-noduläre Typ über alle Altersklassen mehr oder weniger gleichmäßig verteilt. Der hämorrhagisch-nekrotische Typ zeigt ein signifikant erhöhtes Auftreten im höheren Lebensalter, die Urticaria vasculitis kommt vermehrt in dem jüngeren bis mittleren Lebensalter vor. Eine geschlechtsspezifische Häufung einzelner Erkrankungstypen ist nicht festzustellen.

Die Hauterscheinungen manifestieren sich bei über 90% der Patienten zunächst an den unteren Extremitäten. Im Verlauf der Erkrankung kam es bei 15% zu einem Mitbefall der Glutaealregion. Ausgedehntere Befunde mit Befall der unteren Extremitäten, des Rumpfes und der oberen Extremitäten wurden bei 21% der Untersuchten festgestellt. Die häufigste Verlaufsform der Vasculitis allergica war diejenige vom akutem Auftreten. Akut erkrankten 69% der Patienten. Hierzu gehören auch ausnahmslos die milder verlaufenden Krankheitsbilder des hämorrhagischen Typs. Hämorrhagisch-nekrotischer Typ und papulo-nekrotischer Typ weisen als Lokalität ebenfalls bevorzugt die unteren Extremitäten auf. Nekrosen und Ulkusbildungen zeigen sich vor allem bei der schwereren chronischen Verlaufsform. Bei der rezidivierenden Verlaufsform können keine eindeutigen Zuordnungen in Bezug auf Effloreszenztyp und Lokalität gemacht werden.

An den oberen Extremitäten war die Art des Auftretens der Vasculitis allergica nur akut und bis auf einen Fall von Urticaria vasculitis vom hämorrhagischen Typ mit petechialen Blutungen, hämorrhagischen Papeln und rötlichen Maculae.

An der urtikariellen Form der Vasculitis allergica waren 16% unseres Patientengutes erkrankt. Die urtikariellen Hautveränderungen zeigten sich bevorzugt im Bereich des Rumpfes. Sie persistierten im Vergleich zur chronischen Urtikaria wesentlich länger, bis zu drei Tage, und waren hämorrhagisch ausgebildet.

Bei der Hälfte der Patienten begann die Erkrankung zunächst mit Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Schüttelfrost und erhöhten Temperaturen. Hinzu kam bei einem Viertel der Patienten akute Arthralgien. Befallen waren vornehmlich die großen Gelenke wie Knie, Ellenbogen und Schultergelenke.

Die Hautveränderungen zeigten sich zwei bis fünf Tage später, in einigen Fällen auch erst nach zwei Wochen.

Zu dieser Gruppe gehören alle Patienten, die zuvor oder zum Zeitpunkt der Erkrankung eine akute Infektion des oberen Respirationstraktes durchgemacht haben. Die Medikamentenanamnese war bei all diesen Patienten positiv.

In der Literatur wird von verschiedenen Seiten (SAMS, HARVILLE u. WINKELMANN 1968, TAPPEINER u. WOLFF 1983) auf einen Zusammenhang mit dem Auftreten der Vasculitis allergica und Neoplasien hingewiesen. In der vorliegenden Studie konnte ein neoplastisches Geschehen bei 17% der Patienten in der Anamnese festgestellt werden. Allerdings sind hierunter auch gutartige Tumore wie Adenome und weiter zurückliegende, bereits therapierte Tumore mit erfaßt. Akut an malignen Neoplasien erkrankt waren sieben Patienten, wovon zwei während des Beobachtungszeitraumes an dieser Erkrankung verstarben. Je zwei Patienten waren an Morbus Hodgkin bzw. an lymphatischer Leukämie erkrankt. Die Vaskulitis war bei diesen Patienten in fünf Fällen vom hämorrhagischen Typ, bei zwei eine Urticaria vasculitis. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Vaskulitis und Neoplasien kann aufgrund dieser Studien nur bei Morbus Hodgkin und lymphatischer Leukämie gesehen werden. Bei den anderen Tumorformen dürfte es sich eher um zufällige Befunde handeln.

Bei der weitergehenden klinischen Durchuntersuchung der übrigen an Vasculitis allergica erkrankten Patienten konnte in keinem Fall Hinweise auf ein neoplastisches Geschehen erbracht werden.

Weiterhin wird eine Verbindung des Auftretens der Vaskulitis mit rheumatoider Arthritis und Kollagenosen diskutiert. Bei Lupus erythematoses, Periartheritis nodosa

und Wegner'sche Granulomatose kann eine Vasculitis allergica ein Bestandteil des Syndromkomplexes sein. In unserem Krankengut waren lediglich drei Fälle, bei denen eine Kollagenose als Grunderkrankung vorlag. Rheumatoide Arthritiden waren bei 14 Patienten (13%) bekannt. Alle diese Patienten nahmen vor dem Auftreten der Vasculitis allergica Medikamente ^{zu}sich, die wie weiter unten aufgeführt als auslösendes Agens für eine Vaskulitis angesehen werden können.

Neben den bereits erwähnten Erkrankungen sind in Tab.10 aus der Literatur Erkrankungen aufgeführt, die in einem kausalen Zusammenhang mit dem Auftreten von Vasculitis allergica standen.

Tab.:10

Brucellose	ADOUE et al. 1984
	FRANCO VICARIO et al. 1985
UV-Bestrahlung	ARMSTRONG et al. 1985
Leberzirrhose (alk.)	ESPAULELLA PANICOT et al. 1985
Leberzirrhose	GRAU et al. 1985
Sarkoidose	JOHNSTON u. KENNEDY 1984
Bowel-Syndrom	NEWTON et al. 1984
Hyperthyreose	PURAS TELLAECHÉ 1985
Parathyphus	FINE u. HARRIST 1982
Intestinaler Bypass	STEIN et al. 1981
	DRENICK et al. 1976
Hepatitis B	LEVO et al. 1975, CHRISTIAN u.
	SERGENI 1976, POPP et al. 1981,
	VILLAR CASARES 1984
Poliomyelitis	SIBBALD et al. 1978
Herpes simplex	SIBBALD et al. 1978

Tab.10:(Fortsetzung)

Bakterielle Endocarditis	RUBENFIELD u. MIN 1977
Lupus erythematodes	FAUCI et al. 1978
Streptokokkeninfektion	MIESCHER 57, COPEMAN 75, PARISH 1971
Syphilis	GAMBLE 1975
Zoeliakie	MEYERS et al. 1981

Bei den weiteren in der Anamnese erhobenen Begleit-
erkrankungen handelt es sich um behandlungsbedürftige
chronische Erkrankungen, die zum Teil schon über Jahre
bestanden. Einen Zusammenhang mit dem Auftreten der Vas-
culitis allergica ist in diesen Fällen allenfalls mit
der Einnahme von Medikamenten bzw. zusätzlichen Auf-
tretens eines akuten Infektes zu sehen.

Im Verhältnis zu anderen Studien (Mc COOMBS 1965, WINKEL-
MANN u. DITTO 1964) war bei unserem Patientengut ein
systemischer Befall der Vasculitis allergica weitaus
seltener anzutreffen. Lediglich 21 (18%) der Patienten
zeigten eine systemische Beteiligung. Hiervon litten 15
an akuten Arthralgien, vier zeigten eine renale und zwei
eine gastrointestinale Beteiligung mit den entsprechenden
klinischen und laborchemischen Befunden. Ein Befall der
Lunge bzw. des ZNS konnte nicht beobachtet werden. In
Untersuchungen anderer Autoren wird die systemische Be-
teiligung zwischen 40% (MACKEL 1982) und 90% (Mc COOMBS
1965) angegeben. Der hohe Anteil an systemischer Mitbe-
teiligung bei Mc COOMBS ist wahrscheinlich auf die Aus-
wahl des Patientengutes zurückzuführen.

Eine medikamentöse Verursachung bzw. Mitbeteiligung bei dem Auftreten der Vasculitis allergica kann als gesichert angesehen werden. Nach GREAVES (1981) spielen die Pharmaka eine Rolle bei der Ablagerung der Immunkomplexe und bei der Entstehung von lokalen Entzündungen durch vasoaktive Amine.

Als auslösende Ursache einer Vasculitis allergica werden vor allem Antibiotika, Diuretika, Psychopharmaka und antiinflammatorische Substanzen (SAMS et al. 1976), vasoaktive Amine (SCHROETER, COPEMAN, JORDON 1971) und Amphetamine (CITRON et al. 1970) genannt. Eine Zusammenstellung von Veröffentlichungen über den Zusammenhang von Vasculitis allergica mit der Einnahme von Medikamenten zeigt Tab.11

Tab.11: Übersicht von Veröffentlichungen erschienen 1980-1986 über Vasculitis allergica auslösende medikamentöse Wirkstoffe.

Wirkstoff	Autor
Sulfonylharnstoff	INGELMO 1980
Levamisole	FERLAZZO et al. 1983
Interferon	SANGSTER 1983
D-Penicillinamin	GALL 1986; THORVALDSEN 1981
Diclofenac	BONAFE 1982
Ibuprofen	LABBE 1982
Naproxen	MORDES 1980
Clindamycin	LAMBERT 1982
Doxycyclin	ROECKL 1981
Gentamycin	BONNETBLANC 1982
Trazodon	MANN 1984
Amiodaron	STAEUBLI et al. 1985

Tab.11: (Fortsetzung)

Maprotilin	OAKLEY 1985
Propylthiouracil	GAMMELTOFT 1982; VASILY 1980
Furosemid	DE LA CHAPELLE 1982
Cimetidin	MITCHELL 1983
Hydralazin	PEACOCK 1981; BERNSTEIN 1980; FINLAY 1980
Warfarin	TANAY 1982
Chinidin	SHALIT 1985
Heparin Calcium	KEARSLEY 1982
Vitamin B6	RUZICKA 1984
Eisen	AMITAI 1982
BCG-Impfung	LUEBBE 1982
8-Methoxypsoralen und UVA	BARRIERE 1981

78% unseres Patientengutes gaben die Einnahme von einem oder mehreren Medikamenten unmittelbar vor dem Auftreten der Vasculitis allergica an.

Die Patienten mit positiver Medikamentenanamnese lassen sich den folgenden drei Gruppen zuordnen:

- 1.) Regelmäßige Einnahme von bestimmten Medikamenten über einen längeren Zeitraum, ohne bisheriges Auftreten von Nebenwirkungen (21%).
- 2.) Sporadische Einnahme von Medikamenten, bei Bedarf, allein oder zusätzlich zu regelmäßig eingenommenen Präparaten (68%).
- 3.) Erstmalige Einnahme eines bestimmten Präparates (11%).

Zu der ersten Gruppe gehören alle Patienten, die an einer chronischen Erkrankung, wie Herz-Kreislauf-Erkrankung, Diabetes mellitus oder rheumatoider Arthritis litten.

Zu der zweiten Gruppe gehören fast alle Patienten, die in der Anamnese eine akute Infektionskrankheit angaben und dann Analgetika, Grippemittel oder Antibiotika einnahmen, Präparate, die vorher ohne Nebenwirkungen toleriert wurden.

In der dritten Gruppe schließlich finden sich Patienten, die erstmalig ein bestimmtes Medikament einnahmen.

Einen eindeutigen Zusammenhang mit der Einnahme von Pharmaka ließ sich nur in fünf Fällen erbringen. Die Substanzen waren Diclofenac (1), Glibenclamid (1) und Kombinationspräparate aus der Gruppe der Analgetika. Alle anderen Patienten nahmen gleichzeitig mehrere Präparate ein, z.B. Kombinationspräparate mit Acetylsalicylsäure, Phenacetin und Paracetamol, so daß eine eindeutige Zuordnung zu dem Krankheitsausbruch nicht möglich war. Kein zeitlicher Zusammenhang mit der Einnahme von Medikamenten und der Erkrankung bestand bei 22% der Patienten. Inwieweit die Einnahme von oralen Antikonzeptiva eine krankheitsfördernde Wirkung hat, konnte nicht geklärt werden. Bemerkenswert ist jedoch, daß die weiblichen Patienten im Alter zwischen 16 und 30 Jahren deutlich überrepräsentiert sind.

Nicht zu verwerten waren die Angaben über den Alkoholkonsum der Patienten.

Für die Vasculitis allergica typische Laborbefunde sind eine zum Teil massiv erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit. Auch andere Entzündungsparameter wie das C-reaktive Protein sind überdurchschnittlich erhöht. In Verbindung mit vorausgegangenen Infektionskrankheiten müssen die Linksverschiebung im Differentialblutbild, die Leukozytose und die Erhöhung des Antistreptolysin-Titers gesehen werden.

Nicht stark ausgeprägt waren die Veränderungen der Gerinnungsfaktoren. In allen Fällen, wo ein Rumpel-Leede-Test durchgeführt wurde, war dieser negativ.

Die Transaminasenerhöhungen waren, wie schon vorausgehend erwähnt, größtenteils auf eine milde toxische Leberschädigung zurückzuführen.

Die Hepatitisserologie war für Hepatitis A in 67% der Fälle, für Hepatitis B in 27% der Fälle positiv. Aufgrund eines hohen Durchseuchungsgrades der Gesamtbevölkerung mit Hepatitis A-Virus (FRÖSNER et al. 1979) kann die hohe Prozentzahl der positiven Fälle mit Hepatitis A nicht als pathogenetischer Hinweis gedeutet werden. Dagegen konnte das Hepatitis B-Virus als antigener Bestandteil von Immunkomplexen von an Vasculitis allergica erkrankten Patienten mehrfach nachgewiesen werden (SERGENT et al. 1976, LEVO et al. 1977).

Wichtige laborchemische Hinweise über den Verlauf der Vasculitis allergica geben die immunologischen Untersuchungen.

Insbesondere die Proteinkonzentration der Komplementkomponenten C3 und C4 im Serum, die indirekt Hinweise auf Komplementverbrauch durch zirkulierende Immunkomplexe geben, können als Aktivitätsparameter herangezogen werden. Bei unserem Patientengut war die Abweichung von

den Normwerten beim Gesamtkomplement in 50% der gemessenen Fälle zu verzeichnen. Eine Komplementserniedrigung fand sich allerdings nur bei fünf Patienten. Diese zeigten einen ausgeprägten Hautbefund, bei zwei konnte eine systemische Beteiligung nachgewiesen werden. Relativ häufig fand sich eine Konzentrationserhöhung des Komplementes, was als akute Phasenreaktion gewertet werden kann. Bei den mildereren Verlaufsformen der Vasculitis allergica und bei relativ begrenztem Krankheitsprozeß kann angenommen werden, daß der Komplementverbrauch sehr gering ist. Die Speicher werden rasch wieder aufgefüllt, der meßbare Komplementspiegel bleibt im Normbereich.

Ein Nachweis von zirkulierenden Immunkomplexen konnte in 14 von 45 Fällen erbracht werden. Eine Austitrierung wurde nicht durchgeführt. MACKEL u. JORDON (1982) konnten zeigen, daß sich die Titerhöhe mit der Schwere der Erkrankung korrelieren läßt. Bei 72% der von ihnen untersuchten Patienten wurden zirkulierende Immunkomplexe nachgewiesen.

Für die Bestimmung der zirkulierenden Immunkomplexe spielt der Zeitpunkt der Blutabnahme eine entscheidende Rolle. Sie sollte sofort nach dem Auftreten der ersten Hautveränderungen erfolgen, da zu einem späteren Zeitpunkt bereits ein großer Teil der Immunkomplexe durch das RES eliminiert sein dürfte.

Wichtig erscheint der Nachweis von Kryoglobulinen, der bei 90% der untersuchten Patienten positiv war. Mehr als die Hälfte hiervon litt an einer Urtikariavaskulitis.

IV.3. Therapie

Aufgrund der teilweise noch ungeklärten Ätiologie der Vasculitis allergica erweist sich ihre Behandlung oft als problematisch. Entsprechend den pathogenetischen Vorstellungen bieten sich die in Tab. 12 aufgeführten Faktoren als therapeutische Ansatzpunkte an.

Tab.12

1. Immunkomplexe
2. Thrombozytenaggregation
3. Vasoaktive Substanzen
4. Chemotaxis der Granulozyten
5. Freisetzung lysosomaler Enzyme
6. Postkapilläre Venolen

Die therapeutischen Alternativen beinhalten

1. keine spezielle systemische Therapie
2. systemische Kortikosteroid-Therapie
4. Dapsone
5. Colchicin
6. Immunsuppressiva
7. Antihistaminika
8. PGE 1-Therapie
9. Plasmapherese.

Zunächst sollten die auslösenden Ursachen der Vasculitis allergica ermittelt, und die Quelle der Antigene eliminiert werden. Hierzu gehören in erster Linie verdächtige Medikamente, Infektionsherde und Tumore.

Zur Vermeidung der Ablagerung von Immunkomplexen an den Gefäßwänden kann eine unterstützende konservative Therapie angewandt werden. Sie besteht in der Verbesserung der Blutzirkulation (Hochlagern der Beine, Kompressionsverbände). Zudem sollte eine Herabsetzung der Blutviskosität, durch Vermeidung von Kälteexposition angestrebt werden (RYAN u. COPEMAN 1969).

Im Vordergrund der systemischen Behandlung stehen die Kortikosteroide mit ihrer hemmenden Wirkung auf die Immunkomplexbildung (NELSON u. CONN 1980). Je nach Schwere der Erkrankung werden mittelhohe Steroiddosen von 40-60 mg Prednison, bis zu 100 mg Prednison bei systemischen Mitbefall über den Tag verteilt empfohlen (BRAVERMAN 1985). Die Dosis sollte bis zum Sistieren der Erkrankung beibehalten werden, dann allmähliche Dosisreduktion. Eine Behandlung mit einer Erhaltungsdosis kann über Monate hinaus erforderlich sein.

Bei Nichtansprechen der Steroidtherapie oder häufigen Rezidiven müssen andere Behandlungsmöglichkeiten herangezogen werden. Therapeutische Erfolge wurden über den Einsatz von Dapsone berichtet (LEDERMANN 1983). Die Wirkungsweise von Dapsone soll auf einer Hemmung des Myeloperoxydasesystems der Granulozyten beruhen (STENDAHL 1978). Die Dosierung sollte zwischen 100 und 200 mg/die liegen.

Eine Behandlung der Vasculitis allergica mit Colchicin wurde 1979 von HAZEN u. MICHEL beschrieben. Colchicin hemmt durch Bindung an die Mikrotubuli der Granulozyten die Freisetzung lysosomaler Enzyme. Die tägliche Colchicin-Dosis liegt bei 1-2 mg (WILES et al. 1985).

Der Einsatz von Immunsuppressiva wie Azathioprim, Metotrexat oder Cyclophosphamid sollte aufgrund der zum Teil erheblichen Nebenwirkungen den schweren, sonst therapieresistenten Fällen vorbehalten sein (HURD 1973).

Als sehr therapieresistent hat sich die chronische Form der Urtikaria-vaskulitis erwiesen. Hier wurde ein gutes therapeutisches Ansprechen auf die Behandlung mit Indometazin erreicht (MILLNS et al. 1980, SANCHES et al. 1982).

Die Gabe von Antihistaminika (H 1- und H 2- Blocker) wird von einigen Autoren vorgeschlagen (ROBERTSON u. GREAVES 1978). Im Tiermodell konnten gute Ergebnisse gezeigt werden, wogegen ihr therapeutischer Nutzen in der Anwendung beim Menschen umstritten ist.

PGE₁ soll durch eine Verminderung der Vasopermeabilität der postkapillären Gefäße und einer Unterdrückung der Arthusreaktion einen günstigen Einfluß auf die Vasculitis allergica haben (KUNKEL et al. 1979).

In schweren akuten Fällen kann eine Plasmapherese angezeigt sein. Durch die direkte Entfernung der Immunkomplexe erfolgt eine Entlastung des RES. Diese Therapie kann allerdings durch das sog. Rebound-Phänomen zu einem massiven Wiederanstieg der Immunkomplexe führen (LAWLEY et al. 1980).

In unserem Patientengut sprach ein Großteil der Erkrankten auf eine mittelhoch dosierte (40-60 mg/die) Kortikosteroid-Therapie, die in dieser Dosierung mindestens über einen Zeitraum von 14 Tagen durchgeführt wurde, gut an. Diese Fälle waren alle der akuten Form der Vasculitis allergica ohne systemische Mitbeteiligung zuzuordnen. Bei den rezidivierenden und chronischen Formen wurden teils mit Erfolg Kombinationen von Steroiden und

DADPS sowie Immunsuppressiva (Azathioprim und Cyclophosphamid) eingesetzt. Ein Ansprechen auf Colchicin wurde in zwei Fällen festgestellt.

V. Zusammenfassung

- 1.) In einer retrospektiven Studie wurden 117 an Vasculitis allergica erkrankte Patienten erfaßt. Bezogen auf das gesamte Patientengut der Universitäts-Hautklinik München ist diese Erkrankung eher selten. Vorwiegend betroffen sind Patienten des mittleren Lebensalters, wobei die Frauen mit 1,7 : 1 überwiegen.
- 2.) Der Pathomechanismus darf in seinen Grundzügen als geklärt angesehen werden. Mittelgroße, lösliche Immunkomplexe schädigen durch gefäßerweiternde und chemotaktische Prozesse die Gefäßwände der postkapillären Venolen und führen somit zum klinischen Bild. Noch nicht geklärt ist die Ursache, die zur Bildung dieser Immunkomplexe führt. Fast immer scheint es sich um eine multifaktorielle Ätiologie zu handeln, bei der insbesondere virale oder bakterielle Infekte der oberen Luftwege und die Einnahme von Medikamenten von Bedeutung sein können. Eine Assoziation der Vasculitis allergica mit Neoplasien scheint bei Lymphomen gegeben zu sein. Eine Tumorsuche ist aus diesen Gründen angezeigt.
- 3.) Diagnostiziert wird die Erkrankung durch das klinische Bild und die histologische Untersuchung mit der charakteristischen Leukozytoklasie und Erythrozytenextravasaten. Die direkte Immunfluoreszenzuntersuchung zeigt perivaskuläre Ablagerungen von Immunkomplexen bzw. Komplementproteinen, die jedoch möglicherweise nur in frischen Läsionen zu Krankheitsbeginn im Gewebe nachweisbar sind.
- 4.) Bevorzugt befallen werden die unteren Extremitäten, es folgen Rumpf und obere Extremitäten. Der Kopf war in keinem Fall mitbetroffen. Anhand der Effloreszenzen

können verschiedene Typen der Vasculitis allergica untergliedert werden, die Übergänge zwischen den einzelnen Typen sind fließend. In den meisten Fällen trat die Erkrankung akut auf, chronische oder re-
vierende Verlaufsformen werden beobachtet. Häufigste Begleitsymptome, die noch vor dem Erscheinen der Hautveränderungen auftreten können, sind Fieber, Abgeschlagenheit, Schwächegefühl und Gelenkschmerzen. Häufigste Begleiterkrankungen sind virale oder bakterielle Infekte der oberen Luftwege und Arthralgien. Eine systemische Mitbeteiligung konnte nur bei wenigen Patienten festgestellt werden. Betroffen waren hierbei die großen Gelenke, die Nieren und der Magen-Darmtrakt.

- 5.) Von den Laborparametern fallen eine deutlich erhöhte Blutkörperseinkungsgeschwindigkeit, eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins und eine Kryoglobulinämie auf. Die anderen routinemäßig bestimmten Laborwerte zeigen keinen signifikanten Zusammenhang mit der Vasculitis allergica. Auch die Sensitivität anderer immunologischer Untersuchungen wie die der zirkulierenden Immunkomplexe oder des Komplementes ist relativ gering, so daß das klinische Bild und die Histologie die wichtigsten Kriterien für die Diagnose und Verlaufskontrolle der Vasculitis allergica bleiben.
- 6.) Die Prognose der Erkrankung ist generell gut, als Therapie der Wahl muß weiterhin die systemische Gabe von Kortikosteroiden in mittelhoher Dosierung angesehen werden.

VI. Literatur

Adoue, D.; Arlet-Suau, E.; Bonafe, J.L.

Vasculite allergique revelatrice d'une brucellose. (Allergic vasculitis disclosing brucellosis (letter)).

Presse Med. 13, 1003, 1984

Amitai, A.; Acker, M.

Adverse effects of intramuscular iron injection.

Acta Haematol. Basel 68, 341-342, 1982

Amstrong, R.B.; Horan, D.B.; Silvers, D.N.;

Leukocytoclastic vasculitis in urticaria induced by ultra-violet irradiation.

Arch.Dermatol. 121, 1145-1148, 1985

Barnett, E.V.; Knutson, D.W.; Abrass, C.K.

Circulating immune complexes: their immunochemistry, detection and importance.

Ann. Intern. Med. 91, 430-440, 1978

Barriere, H.; Bureau, B.; Planchon, B.

Purpura par sensibilisation au (8 M.O.P.) cours d'une puvotherapie. (Purpura caused by sensitization to 8-methoxy-psoralen during PUVA-therapy (letter)).

Nouv.Presse Med. 10, 307, 1981

Bernstein, R.M.; Egerton-Vernon, J.; Webster, J.

Hydrallazine-induced cutaneous vasculitis.

Br.Med.J. 280, 156-157, 1980

Bonafe, J.L.; Mazieres, B.; Bouteiller, G.

Trisymptome de Gougerot induit par les anti-inflammatoires.

Role du diclofenac ? (Gougerot's trisymptom complex induced by anti-inflammatory agents. Role of diclofenac ?).

Ann.Dermatol.Venerol. 109, 283-284, 1982

Bonnetblanc, J.M.; Gilbert, B.; Michel, J.P.

Vasculite cutanee a la gentamicine. (Cutaneous vasculitis induced by gentamicin).

Ann.Dermatol.Venerol. 107, 1089, 1980

Braun-Falco, O.; Luderschmidt, C.; Maciejewski, W.; Scherer, R.

Pustulosa acuta generalisata.

Hautarzt 29, 371-377, 1978

Braun-Falco, O.; Plewig, G.; Wolff, H.H.;

Dermatologie und Venerologie.

Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo,

561-564, 1984

Braverman, I.M.

Leukocyclastic vasculitis,

In: Current Therapy of Dermatology, 131-134, 1985/1986

Braverman, M.; Yen, A.

Demonstration of immune complex in spontaneous and historical induced lesions and normal skin of patients with leukocyto-clastic vasculitis.

J.Ivest.Dermatol. 64, 105-112, 1975

Callen, J.P.; Kalbfleisch, S.

Urticarial vasculitis: a report of nine cases and review of the literature.

Br.J.Dermatol., 107, 87-94, 1982

de la Chapelle, C.; Bravard, P.; Thomine, E.; Lauret, P.

Vascularite necrosante et hemorragique au cours d'un traitement par le furoseme. A propos d'un cas. (Necrotizing and hemorrhagic vascularity during treatment with furoseme. Apropos of a case).

LARC.Med. 2, 760-763, 1982

Christian, C.L.; Sargent, J.S.

Vasculitis syndromes: clinical and experimental models.

Am.J.Med. 81, 385-392, 1976

Churg, J.; Strauss, L.

Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteritis nodosa.

Am.J.Pathol. 27, 277-294, 1951

Citron, B.P.; Halpern, M.; Mc Carron, M.

Necrotizing angiitis association with drug abuse.

N.Engl.J.Med. 283, 1003-1011, 1970

Cochrane, C.G.; Hawkins, D.

Studies on circulating immune complexes III. Factors governing the ability of circulating complexes to localisize in blood vessels.

J. Exp. Med. 127, 137-154, 1976

Conn, D.L.; Mc Duffie, F.C.; Holley, K.E.; Schroeter, A.L.

Immunologic mechanisms in systemic vasculitis.

Proc.Mayo.Clin. 51, 511-518, 1976

Copeman, P.W.M.

Cutaneous angiitis.

J.Roy.Coll.Physcns (Lond) 9, 103-119, 1975

Copeman, P.W.M.; Ryan, T.J.

The problems of classification of cutaneous angiitis with reference to histopathology and pathogenesis.

Br.J.Dermatol. 82 (suppl.5), 2-14, 1970

Cream, J.J.

Clinical and immunological aspects of cutaneous vasculitis.

Quart.J.Med. 45, 255-276, 1976

Dahl, M.V.

Chemotaxis in cutaneous disease.

Int.J.Dermatol. 17, 95-104, 1978

De Swarte, R.D.

Drug allergy - Problems and strategies.

J.Allergy Clin.Immunol. Vol.74, N.3, 209-221, 1984

Dixon, F.J.

Pathogenesis of Immunologic Disease.

J.Immunol. 109, 187-192, 1972

Drenick, E.J.; Ament, M.E.; Finegold, S.M.

Bypass enteropathy: Intestinal and systemic manifestations following small bowel bypass.

JAMA 236, 269-272, 1976

Eady, R.A.J.; Greaves, M.W.

Induction of cutaneous vasculitis by repeated cold challenge in cold urticaria.

Lancet 1, 336-337, 1978

Ekenstam, E.; Callen, J.P.

Cutaneous Leukocytoclastic Vasculitis.

Arch.Dermatol.Vol. 120, 484-489, 1984

Españuela Panicot J.; Pons Sempere, J.; Aloy Duch, A.;

Rey Abella, J.

Asociación de vasculitis por hipersensibilidad y cirrosis hepática alcohólica. (Association of allergic vasculitis and alcoholic liver cirrhosis (letter)).

Med.Clin. (Barc.), 84, 842, 1985

Fauci, A.S.

Vasculitis.

J.Allergy Clin.Immunol. 72, 311-323, 1983

Fauci, A.S.; Haynes, B.F.; Katz, P.

The spectrum of vasculitis: clinical pathologic, immunologic and therapeutic considerations.

Ann.Int.Med. 89, 660-676, 1978

Ferlazzo, B.; Barresi, G.; Puglisi, A.

Vasculite necrotizzante cutanea da immunocomplessi in corso di trattamento con levamisolo. (Cutaneous necrotizing vasculitis caused by immunocomplexes during treatment with levamisole).

Boll.Ist.Sieroter Milan, 62, 107-111, 1983

Fine, J.D.; Harrist, T.J.

Cutaneous leukocytoclastic vasculitis in the rose spot of paratyphoid fever.

Int.J.Dermatol., 21 (4), 216-217, 1982

Finlay, A.Y.; Statham, B.; Knight, A.G.

Hydrallazine-induced necrotising vasculitis (letter).

Br.Med.J. (Clin.Res.), 282, 1703-1704, 1981

Franco Vicario, R.; Balparda, J.; Santamaria J.M.; Alvaro, C.; Arizaga, C.; de la Villa, F.M.; Arrinda, J.M.; Fernandez Moral, R.; Celade, A.

Cutaneous vasculitis in a patient with acute brucellosis.

Dermatologica, 171, 126-128, 1985

Frösner, G.G.; Papaevangelou, G.; Bütler, R.; Iwarson, S.; Lindholm, A.; Courouce-Pauty; A.; Haas, H.; Deinhardt, F.

Antibody against Hepatitis A in seven European Countries.

Am.J.Epid., Vol. 110, 63-69, 1979

Gall, Y.; Guillet, G.; Leroy, J.P.; Masse, R.; Guillet, M.H.
Bulles et lésions urticariformes de vascularite allergique
avec immunomarquage de type pemphigoïde bulleuse lors d'un
traitement par D-penicillamine. (Bullae and urticaria-like
lesions of allergic vasculitis with immunomarkers of the
bullous pemphigoid type during treatment with D-penicilla-
mine).

Ann.Dermatol.Venerol., 113, (1) 55-58, 1986

Gamble, C.N.; Reardon, J.G.

Immunopathogenesis of syphilitic glomerulonephritis: Election
of antitreponemal antibody from glomerular immune complex
deposits.

N.Engl.Med. 292, 449-454, 1975

Gammeltoft, M.; Kristensen, J.K.

Propylthio-uracil-induced cutaneous vasculitis.

Acta.Derm.Venerol. (Stockh.), 62, (2), 171-173, 1982

Germuth, F.G.; Kelemen, W.A.; Pollack, A.D.

Immune complex disease II. The role of circulation dyna-
mics and glomerular filtration in the development of ex-
perimental glomerulonephritis.

Johns Hopkins Med.J. 120, 252-261, 1967

Glanzmann, E.

Beiträge zur Kenntnis der Purpura im Kindesalter.

Jb. Kinderheilk. 83, 271-315, 1916

Gougerot, H.

Septicémie chronique indéterminée, caractérisée par
de petits nodules dermiques (Dermatitis nodularis
necroticans), éléments érythémato-papuleux, purpura.

Bull. Soc. franc. Derm. Syph., 39, 1192-1194, 1932

Gougerot, H.; Blum, P.

Un nouveau cas de trisymptome ou plutot pentasymptome.

Bull.Soc.Franc.Derm.Syph. 57, 336-337, 1950

Gougerot, H.; Dupperat, B.

The nodular dermal allergides of Gougerot.

Br.J.Dermatol. 66, 283-286, 1954

Gower, R.G.; Sams, W.M.; Jr.Thorne, E.G.; Kohler, P.F.;

Clayman, H.N.

Leukocytoclastic vasculitis: Sequential appearance of immuno-reactants and cellular damage in serial biospies.

I.Invest.Dermatol. 69, 477-484, 1977

Grau Junyent, J.M.; Urbano-Marquez, A.; Rozman, C.; Sala, M.;

Vernet M.; Montoliu, J.

Vasculitis por hipersensibilidad en la cirrosis hepatica
HBsAg negativa. (Vasculitis caused by hypersensitivity in
HBsAg-negative liver cirrhosis).

Med.Clin.(Barc.) 84, 12-14, 1985

Greaves, M.W.

Pharmacological factors in initiation of cutaneous vasculitis

In: Wolff, K.; Winkelmann, R.K.(Eds), Vasculitis, London,
49-52, 1980

Handel, D.W.; Roenigk, H.H.; Shainoff, J.; Deodhar, S.

Necrotizing Vasculitis.

Arch.Dermatol., Vol. 111, 847-852, 1975

Hazen, P.G.; Michel, B.

Management of necrotizing vasculitis with colchicine.

Arch.Dermatol. 115, 1303-1306, 1979

Henoch, E.H.

Über eine eigentümliche Form von Purpura.

Berl.Klin.Wschr. 11, 641-643, 1876

Henson, P.M.; Pinckard, R.N.

Platelet activating factor. A possible direct mediator of anaphylaxis in the rabbit and a trigger for vascular deposition of circulating immune complexes.

Allergy 12, 13-17, 1977

Hurd, E.R.

Immunosuppressiva and anti-inflammatory properties of cyclophosphide, azathioprine and methotrexate.

Arthritis Rheum. 16, 84-88, 1973

Ingelmo, M.; Vivancos, J.; Bruguera, M.; Sierra, J.; Balcells, A.

Angiitis por hipersensibilidad y hepatitis granulomatosa inducida por glibenclamida: a proposito de un caso. (Hypersensitivity vasculitis and granulomatous hepatitis induced by glybenclamide: a case report (author's transl.)).

Med.Clin.(barc.) 75, 306-308, 1980

Johnston, C.; Kennedy, C.

Cutaneous leucocytoclastic vasculitis associated with acute sarcoidosis.

Postgrad Med.J.60 (706), 549-550, 1984

Kammer, G.M.; Soter, N.A.; Schur, P.H.

Circulating immune complexes in patients with necrotizing vasculitis.

Clin.Immunol.Immunopathol. 15, 658-672, 1980

Kearsley, J.H.; Jeremy, R.W.; Coates, A.S.

Leucocytoclastic vasculitis and skin necrosis following subcutaneous heparin in calcium.

Aust.NZ.J.Med.12, 288-289, 1982

Kniker, W.T.; Cochrane, C.G.

The localisation of circulating immune complexes in experimental serum sickness: the role of vasoactive amines and hydrodynamic forces.

J.Exp.Med. 127, 119-135, 1968

Kunkel, S.L.; Thrall, R.S.; Kunkel, R.G. et al.

Suppression of immune complex vasculitis in rats by prostaglandin.

J.Clin.Invest. 64, 1525-1529, 1979

Kussmaul, A.; Maier, R.

Über eine bisher nicht beschriebene eigentümliche Arterien-erkrankung (periarteritis nodosa).

Deutsch.Arch.Klin.Med. 1, 484-517, 1866

Labbe, A.; Desvignes, V.; Souteyrand, P.

Tri-symptome de Gougerot induit par l'ibuprofene ?

(Gougerot's triple symptoms induced by ibuprofen ? (letter)).

Ann.Dermatol.Venerol. 109 (11), 995, 1982

Lambert, W.C.; Kolber, L.R.; Proper, S.A.

Leukocytoclastic angiitis induced by clindamycin.

Cutis 30, 615-619, 1982

Lawley, T.J.

Immune complexes and reticuloendothelial system function in human disease.

I.Invest.Dermatol. 74, 339-343, 1980

Ledermann, J.A.; Hoffbrand, B.I.

Dapsone in allergic vasculitis. Its use in Henoch-Schönlein disease following vaccination.

J. R. Soc. Med. 76, 613-614, 1983

Lever, W.G.; Schaumburg-Lever, G.

Leukozytotoxic Vasculitis.

In: Histopathology of the skin, 6 th. Ed., 167-170, 1983

Levo, Y.; Gurevic, P.D.; Kasuth, H.J.

Association between hepatitis B virus and essential mixed cryoglobulinemia.

N.Engl.J.Med. 296, 1501-1504, 1977

Luebke, D.

Vasculitis allergica vom papulonekrotischen Typ nach BCG-Impfung. (Vasculitis allergica of papulonecrotic type following BCG vaccination (author's transl.)).

Dermatol., Monatsschr. 168, 186-192, 1982

Mackel, S.E.

Treatment of vasculitis.

Med.Clin.North.Am. 66 (4), 941-954, 1982

Mackel, S.E.; Jordon, R.E.

Leukocytotoxic Vasculitis.

Arch.Dermatol., Vol. 118, 296-301, 1982

Mann, S.C.; Walker, M.M.; Messenger, G.G., Greenstein, R.A.

Leukocytotoxic vasculitis secondary to trazodone treatment (Letter).

J.Am.Acad.Dermatol. 10 (4), 669-670, 1984

Mc Coombs, P.R.;

Systemic allergic vasculitis.

JAMA 194, 1059-1064, 1965

Mc Duffie, F.C.; Sams, W.M.; Maldonado, J.E.
Hypocomplementemia with cutaneous vasculitis and arthritis.
Proc.Mayo. Clin. 48, 340-348, 1973

Meurer, M.

Complement-Derived Mediators: Induction of Vascular Changes
and Cellular Triggering Reactions by Anaphylatoxins.
In: New Trends in Allergy, Vol.2, Berlin, Heidelberg,
New York, 110-116, 1986

Meurer, M.

Urticarial vasculitis.

In: New Trends in Allergy, Vol.1,
Berlin, Heidelberg, New York, 148-151, 1981

Meyers, S.; Dikman, S.; Spiera H.; Schultz, N.;
Janowitz, H.D.

Cutaneous vasculitis complicating coeliac disease.
Gut.22, 61-64, 1982

Miescher, G.

Über kutane Formen der Periarteritis nodosa.
Dermatologica 92, 225-245, 1946

Miescher, P.

Bakteriell-allergische Vasculitides als Ursache von Organer-
krankungen.
Schweiz Med.Wschr. 87, 1339, 1957

Millns, J.R.; Randle, H.W.; Solley, G.O.; Dicken, C.H.
The therapeutic response of urticarial vasculitis to indo-
methacin.
J.Am.Acad.Dermatol. 3, 349-355, 1980

Mitchell, G.G.; Magnusson, A.R.; Weiler, J.M.
Cimetidine-induced cutaneous vasculitis.
Am.J.Med. 75 (5), 875-876, 1983

Mordes, J.P.; Johnson, M.W.; Soter, N.A.
Possible naproxen-associated vasculitis (letter).
Arch.Intern.Med. 140 (7), 985, 1980

Nelson, A.M.; Conn, D.L.
Series on pharmacology in practice. 9-Glucocorticosteroids
in rheumatic disease.
Mayo Clin.Proc. 55, 758-769, 1980

Newton, J.A., Mc Gibbon, D.H.; Marsden, R.A.
Leucocytoclastic vasculitis and angio-oedema associated with
inflammatory bowel disease.
Clin.Exp.Dermatol. 9 (6), 618-623, 1984

Oekley, A.M.; Hodge, L.
Cutaneous vasculitis from maprotiline.
Aust.NZ.J.Med. 15 (2), 256-257, 1985

Parish, W.E.
Microbial antigens in vasculitis.
In: Wolff, K.; Winkelmann, R.K. (Eds)
Vasculiti, London, 129-150, 1980

Parish, W.E.
Studies on Vasculitis III. Increased formation of antibody to
M protein group A polysaccharide and to some exotoxin in
persons with cutaneous vasculitis after streptococcal infec-
tion.
Clin.Allergy 1, 295-309, 1971

Peacock, A.; Weatherall, D.
Hydralazine-induced necrotising vasculitis.
Br.Med.J. (Clin.Res.) 282, 1121-1122, 1981

Popp, J.W.; Harrist, T.J.; Dienstag, J.L.; Bhan, A.K.; Wands, J.R.; La Mont, J.T.; Mihm, M.C. Jr.

Cutaneous vasculitis associated with acute and chronic hepatitis.

Arch.Intern.Med. 141, 623-629, 1981

Price, N.; Sams, W.M.

Vasculitis.

Dermatol.Clin. 1, 475-491, 1983

Puras Tellaeche, A.; del Villar Sordo, V.; Gonzalez Serrano, M.; Jimeno Esteras, M.

Hipertiroidismo asociado a vasculitis leucocitoclasica.

(Hyperthyroidism associated with leukocytoclastic vasculitis.

Rev.Clin.Esp. 176 (9), 485, 1985

Robertson, I.; Greaves, M.W.

Responses of human skin blood vessels to synthetic histamine analogues.

Br.J.Clin.Pharmacol. 5, 319-322, 1978

Roeckl, H.

Medikamentenallergische Vasculitis leucocytoclastica unter dem Bild eines generalisierten pustulösen Exanthems.

Hautarzt 32, 467-470, 1981

Rubenfield, S.; Min, K.W.

Leukocytoclastic vasculitis in subacute bacterial endocarditis.

Arch.Dermatol. 113, 1073-1074, 1977

Ruiter, M.; Brandsma, C.H.

Arteriolytis allergica.

Dermatologica 97, 265-271, 1948

Russell Jones, R.; Eady, R.A.

Endothelial cell pathology as a marker for urticarial vasculitis: a light microscopic study.

Br.J.Dermatol. 110, 139-149, 1983

Ruzicka, T.; Ring, J.; Braun-Falco, O.

Vasculitis allergica durch Vitamin B6. (Allergic vasculitis caused by vitamin B6).

Hautarzt 35, 197-199, 1984

Ryan, T.J.; Copeman, P.W.M.

Microvascular pattern and blood stasis in skin disease.

Br. J. Dermatol. 81, 563-573, 1969

Sams, W.M.

Leukocytoclastic Vasculitis.

In: Beutner, E.H.; Chorzelski, T.P.; Bean, S.F.

Immunopathology of the skin, 463-471, 1979

Sams, W.M.; Claman, H.; Kohler, P.F.

Human necrotizing vasculitis: Immunoglobulin and complement in vessel walls of lesions and normal skin.

J.Invest.Dermatol. 64, 441-445, 1975

Sams, W.M.; Harville, D.D.; Winkelmann, R.K.

Necrotizing vasculitis associated with lethal reticuloendothelial diseases.

Br.J.Dermatol. 80, 555-560, 1968

Sams, W.M.; Thorne, E.G.; Small, P.; Mass, M.F.; McIntosh, R.M.; Stanford, R.E.

Leukocytoclastic vasculitis

In: Arch.Dermatol., Vol. 112, 219-226, 1976

Sanchez, N.P.; Winkelmann, R.K.; Schroeter, A.L.;
Dicken, C.H.

The clinical and histopathologic spectrums of urticarial
vasculitis: study of forty cases.

J.Am.Acad.Dermatol. 7, 599-605, 1982

Sangster, G.; Kaye, S.B.; Calman, K.C.; Toy, J.L.
Cutaneous vasculitis associated with interferon.

Eur.J.Cancer.Clin.Oncol. 19 (11), 1647-1649, 1983

Scherer, R.; Wolff, H.H.

Vasculitis allergica.

Allergologie 2, 62-71, 1979

Schneider, W.

Zur Klinik, Histologie und Pathogenese der Vaskulitiden.

In: Phlebologie und Proktologie Stuttgart, 203-219, 1978

Schoenlein, J.G.

Peliosis rheumatica.

Allgem.u.Spez.Pathologie, Therapie. Freiburg, Vol.II,
48, 1836

Schroeter, A.L.; Copeman, P.W.M.; Jordon, R.E.

Immunfluorescence of cutaneous vasculitis associated with
systemic diseases.

Arch.Dermatol. 104, 254-259, 1971

Sergeant, J.S.; Lockshin, M.D.; Christian, C.L.; Gocke, D.L.

Vasculitis with hepatitis B antigenemia: long-term
observations in nine patients.

Medicine 55, 1-18, 1976

Shalit, M.; Flugelman, M.Y.; Harats, N.; Galun, E.; Ackerman, Z.; Kopolovic, J.; Eliakim, M.

Quinidine-induced vasculitis.

Arch.Intern.Med. 145 (11), 2051-2952, 1985

Sibbald, G.; Roberts, I.T.; Rosenthal, D.

Cutaneous vasculitis.

Can.Med.Assoc.J. 118, 142-145, 1978

Solal-Celigny, P.H.; Yazeux, R.; Boivin, P.

Angeite cutaneo-systemique au cours d'une leucemie a tricholeucocytes. (Cutaneous systemic angiitis in hairy cell leukemia (letter)).

Nouv.Presse Med. 11(52), 3859-3860, 1982

Soter, N.A.

Biology of the Dermis and Pathophysiology of Urticaria/Angioedema and Cutaneous Necrotizing Venulitis.

In: N.A.Soter, H.P.Baden, Pathophysiology of Dermatologic Diseases, New York, 255-272, 1984

Soter, N.A.

Urticarial Vasculitis

In: Wolff, K.; Winkelmann, R.K. (Eds), Vasculitis, London, 183-187, 1980

Soter, N.A.; Austen, F.

Biology of the mast cell and its products and of the complement system.

In: Wolff, K.; Winkelmann, R.K. (Eds), Vasculitis, London, 54-67, 1980

Soter, N.A.; Austen, K.F.; Gigli, I.

Urticaria and arthralgias as manifestations of necrotizing angiitis (vasculitis).

J.Invest.Dermatol. 63, 485-490, 1974

Soter, N.A.; Sams, W.M. Jr.

Immune complexes and necrotizing vasculitis of the skin.
Biochemistry and Physiology of the Skin, Vol.2. Edited by LA
Goldsmith. New York, Oxford University Press, 899-906,
1982

Staeubli, M.; Zimmermann, A.; Bircher, J.

Amiodarone-induced vasculitis and polyserositis.
Postgrad Med.J. 61, 245-247, 1985

Stein, H.B.; Schlapper, O.L.; Boyko, W.; Gourlay, R.H.;
Reeve, C.E.

The intestinal bypass: arthritis-dermatitis syndrome.
Arthritis Rheum. 24 (5), 684-690, 1981

Stendahl, O.; Molin, L.; Dahlgren, C.

The inhibition of polymorphonuclear leukocyte cytotoxicity
of dapsone.

J.Clin.Invest. 62, 214-220, 1978

Tanay, A.; Yust, I.; Brenner, S.; Koffler, M.; Abramov, A.L.

Dermal vasculitis due to coumadin hypersensitivity.
Dermatologica 165 (3), 178-185, 1982

Tappeiner, G.; Wolff, K.

Vasculitis allergica und andere Vasculitisformen
Internist, 24, 563-571, 1983

Tappeiner, G.; Wolff, K.

Zirkulierende Immunkomplexe und nekrotisierende Vaskulitis.
Hautarzt 30, 628-633, 1979

Thorvaldsen, J.

Penicillamine-induced lupus-like reaction in rheumatoid
arthritis and vasculitis.

Dermatologica, 162 (4), 277-280, 1981

Ueki, H.; Meurer, M.

Immunkomplexe in der Dermatologie heute.

Hautarzt, 34, 371-376, 1983

Van der Horst, J.C.; Bronsveld, W.

Urticarial vasculitis in a patient with systemic lupus erythematosus: a case report.

Clin.Exp.Dermatol. 6,489-494, 1981

Vasily, D.B.; Tyler, W.B.

Propylthiouracil-induced cutaneous vasculitis. Case presentation and review of the literature.

JAMA, 243, 458-461, 1980

Villar Casares, M.; Vilardell Tarres, M.; Garcia-Bragado

Dalmau, F.; de la Figuera von Wichmann, M.; Marquet Palomer, R.; Ordi Ros, J.

Enfermedad del suero cronica asociada al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B. (Chronic serum sickness associated with hepatitis B virus surface antigen).

Med.Clin. (Barc.) 82, 896-897, 1984

Wegener, F.

Über generalisierte septische Gefäßerkrankungen.

Verhand.Dtsch.Ges.Path. 29, 202-210, 1936

Wegener, F.

Über eine eigenartige rhinogene Granulomatose mit besonderer Beteiligung des Arteriensystems und der Nieren.

Beitr.Path.Anat. 102, 36-68, 1939

Wiles, J.C.; Hansen, R.C.; Lynch, P.J.

Urticarial vasculitis treated with colchicine.

Arch.Dermatol. 121, 802-805, 1985

Winkelmann, R.K.

Pathology of vasculitis

In: Wolff, K.; Winkelmann, R.K. (Eds), Vasculitis, London,
31-48, 1980

Winkelmann, R.K.; Ditto, W.B.

Cutaneous and visceral syndromes of necrotizing or "allergic"
angiitis: a study of 38 cases.

Medicine 43, 59-89, 1964

Wolff, H.H.; Scherer, R.

Allergic vasculitis.

In: New Trends in Allergy, Vol. 1, Berlin, Heidelberg, New
York, 140-147, 1981

Wolff, H.H.; Scherer, R.; Maciejewski, W.; Braun-Falco, O,
Immuno-electronmicroscopy of histamine-induced immune complex
vasculitis.

In: Wolff, K.; Winkelmann, R.K. (Eds), Vasculitis, London,
117-122, 1980

Wolff, K.; Winkelmann, R.K.

Vasculitis, London, 1980

Yancey, K.M.; Lawley, T.J.

Circulating immune complexes: their immunochemistry, biology
and detection in selected dermatologic and systemic diseases.
J.Am.Acad. Dermatol. 10, 711-731, 1984

Zeek, P.M.

Periarteritis nodosa: a critical review.

Am.J.Clin.Pathol. 22, 777-790, 1952

Zeek, P.M.

Periarteritis nodosa and other forms of necrotizing angiitis.
N.Engl.J.Med. 248, 764-772, 1953

Danksagung

Für die Überlassung der Arbeit danke ich Herrn Prof.Dr.Dr.O.Braun-Falco.

Herrn Priv.Doiz.Dr.M.Meurer danke ich für seine freundliche Betreuung und seine wertvolle Unterstützung bei den anfallenden Problemen.

Ebenso gilt mein Dank Fr.Thaler für die Reinschrift des Manuskriptes.

Lebenslauf

Name: Dr. Klaus Wilhelm Hans Bachmann
Geboren: 9. November 1948 in Heidelberg
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: verheiratet
Vater: Friedrich Bachmann
Beruf des Vaters: Architekt
Mutter: Wilma Bachmann, geb. Haug

Schul- und Berufsausbildung

1955 - 1959	Volsschule Leimen (Rhein-Neckar-Kreis)
1959 - 1967	Helmholtz-Gymnasium Heidelberg
1967 - 1971	Druckereifacharbeiter und Korrektor
1972	Reifeprüfung am Abendgymnasium Wiesbaden
1972 - 1979	Studium der Geologie an den Universitäten Heidelberg und Innsbruck. Abschluss als Diplom Geologe
1980 - 1983	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Sedimentforschung der Universität Heidelberg
1984	Promotion zum Dr. rer. nat. an der Universität Heidelberg
1977	Zulassung zum Studium der Medizin an Universität Heidelberg
1980	Ärztliche Vorprüfung an der Universität Heidelberg
1985	Beginn der Promotionsarbeit zum Dr. med. an der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München Ärztliche Prüfung an der Universität München - Approbation als Arzt
seit 1986	Wissenschaftlicher Angestellter an der Universitäts-Hautklinik Tübingen.

